

Приложение
к приказу № 180
от «23» июня 2025 года
Министерства здравоохранения
Республики Узбекистан

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
РЕСПУБЛИКАНСКИЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР ПЕДИАТРИИ

НАЦИОНАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОТОКОЛЫ
ПО НОЗОЛОГИИ «ХРОНИЧЕСКИЕ ВИРУСНЫЕ
ГЕПАТИТЫ У ДЕТЕЙ»

Ташкент – 2025



«УТВЕРЖДАЮ»
Директор РСНПМЦ
Педиатрии МЗ РУз
А.А. Абдукаюмов

_____ 2025г.

**НАЦИОНАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОТОКОЛЫ
ПО НОЗОЛОГИИ «ХРОНИЧЕСКИЕ ВИРУСНЫЕ
ГЕПАТИТЫ У ДЕТЕЙ»**

Ташкент – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ:

НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПО НОЗОЛОГИИ «ХРОНИЧЕСКИЕ ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ У ДЕТЕЙ».....	5
НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ МЕДИЦИНСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА ПО НОЗОЛОГИИ «ХРОНИЧЕСКИЕ ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ У ДЕТЕЙ».....	61
НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ МЕДИЦИНСКОЙ ПРОФИЛАКТИКИ И РЕАБИЛИТАЦИИ ПО НОЗОЛОГИИ «ХРОНИЧЕСКИЕ ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ У ДЕТЕЙ».....	69

**НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ
ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПО НОЗОЛОГИИ
“ХРОНИЧЕСКИЕ ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ
У ДЕТЕЙ”**

1. Вводная часть

Настоящий клинический протокол включает в себя рекомендации по диагностике, медицинскому вмешательству, лечению, профилактике и реабилитации пациентов (детей) с хронической вирусной патологией печени, базирующиеся на международных платформах: Европейской ассоциации по исследованию печени <https://www.easl2023>, Американской ассоциации по изучению заболеваний печени <https://www.aasld2023>, Азиатско-Тихоокеанской ассоциации по изучению печени <https://apasl-2020.html>, Американской коалиции «Global hepatitis elimination» <https://www.globalhelp2023> и публикаций, вошедших в базы данных PubMed, Tesseract и адаптирован согласно клиническим протоколам, стандартам диагностики и лечения по направлению педиатрия.

Коды по МКБ-10/11:

МКБ-10		МКБ-11	
В 18.1	Хронический вирусный гепатит В без дельта-агента	1E51.0	Хронический вирусный гепатит В
В 18.0	Хронический вирусный гепатит В с дельта-агентом	1E51.2	Хронический вирусный гепатит D
В18.2	Хронический вирусный гепатит С	1E51.1	Хронический вирусный гепатит С
В18.8	Другие уточнённые хронические вирусные гепатиты	1E51.Y	Другие уточнённые хронические вирусные гепатиты
В 18.9	Хронический вирусный гепатит неуточненный	1E51.Z	Хронический вирусный гепатит неуточненный
		1E51.0Y	Другой хронический гепатит В
		1E51.00	Хронический гепатит В с коинфекцией вируса иммунодефицита человека
		KA62.9	Врожденный вирусный гепатит
	https://mkb-10.com/		https://icd.who/

Дата разработки: 2025г.

Дата пересмотра: 2027г.

Ответственное учреждение по разработке данного клинического протокола и стандарта: Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии Министерство здравоохранения Республики Узбекистан

Состав рабочей группы по созданию национального клинического протокола:

Иноятова Флора Ильясовна - Академик АН РУз, руководитель отдела гепатологии Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии МЗРУз;

Мухамедов Нодиржон Бакиевич

- д.м.н., заведующий отделением гепатологии
Республиканский специализированный научно-
практический медицинский центр педиатрии

Список основных авторов:

Иногамова Гульноза Захиджановна - ведущий научный сотрудник отдела гепатологии
Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр
педиатрии, к.м.н.;

Ахмедова Акида Хотамовна - старший научный сотрудник отдела гепатологии
Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр
педиатрии, к.м.н.;

Валиева Наргиза Кабилджановна - старший научный сотрудник отдела гепатологии
Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр
педиатрии, к.м.н.;

Абдуллаева Феруза Гафуровна - старший научный сотрудник отдела гепатологии
Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр
педиатрии, к.м.н.;

Икрамова Нодира Анваровна – младший научный сотрудник отдела гепатологии
Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр
педиатрии, PhD;

Кадырходжаева Хилола Маруфовна – младший научный сотрудник отдела гепатологии
Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр
педиатрии, PhD;

Тулаганов Нодир Абдукодирович - зав. отделением гепатологии Республиканский
специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии;

Абдуллаева Мадина Абдуллаевна – младший научный сотрудник отдела гепатологии
Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр
педиатрии;

Сон Татьяна Руслановна – младший научный сотрудник отдела гепатологии
Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр
педиатрии;

Кабулов Нодир Шухратович – врач функциональной диагностики Республиканский
специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии.

Рецензенты:

Туйчиев Лазиз Нодирович

заместитель директора НИИ Вирусологии,
д.м.н., профессор

Худайкулова Гульнара Каримовна

заведующая кафедрой общественного
здоровья и менеджмента ТМА, д.м.н.,
профессор

Национальный клинический протокол рассмотрен и утвержден на Ученом Совете
РСНПМЦ Педиатрии от 25 апреля 2025г., Протокол №4.

Техническая экспертиза и редактирование:

1. Р.И. Касьмова – руководитель отдела по исследованию вирусных гепатитов НИИ Вирусологии республики Узбекистан, д.м.н.
2. А.В. Мурадходжаева – заведующий кафедрой факультетской педиатрии ТашПМИ, д.м.н., профессор

Настоящий национальный клинический протокол и стандарт разработаны под руководством заместителя министра здравоохранения Баситхановой Э.И, начальника управления медицинского страхования Алмардонова Ш.К., начальника отдела разработки и внедрения клинических протоколов и стандартов Нуримовой Ш.Р., а также с организационной и практической помощью главного специалиста отдела Джумаевой Г.Т. и ведущего специалиста отдела Рахимовой Н.Ф.

Список используемых сокращений:

AASLD	Американская Ассоциация по Изучению Болезней Печени
EASL	Европейская Ассоциация по Изучению Печени
APASL	Азиатско-Тихоокеанской ассоциации по изучению печени
ВОЗ	Всемирная Организация Здравоохранения
МКБ	Международная Классификация Болезней
TBV	общий объем тела
ACLF	критерии печеночная недостаточность
АлАТ	аланинаминотрансфераза
АсАТ	аспартатаминотрансфераза
АПФ	ангиотензинпревращающий фермент
ГГТП	гаммаглутамилтранспептидаза
ГЦК	гепатоцеллюлярная карцинома
ИФА	иммуноферментный анализ
ЛДГ	лактатдегидрогеназа
ПТВ	протромбиновое время
ПТИ	протромбиновый индекс
МНО	международное нормализованное отношение
АЧТВ	активированное частичное тромбопластиновое время
ПЦР	полимеразная цепная реакция
ХВГ	хронический вирусный гепатит
ХГВ	хронический гепатит В
ХГС	хронический гепатит С
ХГД	хронический гепатит D
ЩФ	щелочная фосфатаза
ЦП	цирроз печени
АИГ	аутоиммунный гепатит
HBsAg	поверхностный антиген вируса гепатита В
HBеAg	антиген инфекционности вируса гепатита В
HBеAb	антитела к антигену инфекционности вируса гепатита В
HBcorAb	антитела к ядерному антигену вируса гепатита В
HBV-ДНК	геном вируса гепатита В

НСV-РНК	геном вируса гепатита С
HDV-РНК	геном вируса гепатита D
ANA Ab	антиядерное антитело
SMA Ab	антигладкомышечное антитело
LKM Ab	антитело к микросомам клеток печени
СРБ	С-реактивный белок
УЗИ	ультразвуковое исследование
УЗДГ	ультразвуковая доплерография
КТ	компьютерная томография
МРТ	магнитнорезонансная томография
ЭГДС	эзофагогастродуоденофиброскопия
ЭКГ	электрокардиография
ЭхоКГ	эхокардиография
СП	семейная поликлиника
ЦРП	центральная районная поликлиника
ССП	сельские семейная поликлиника
ГЦ	гепатологический центр
КП	консультативная поликлиника
ОАК	общий анализ крови
ОАМ	общий анализ мочи

Термины и определения

Хронический гепатит – это группа воспалительных заболеваний печени, вызванных первичным поражением гепатоцитов (дистрофия, некроз), не разрешающихся в течение шести месяцев и переходящих в цирроз печени.

Хронический гепатит В – хроническое воспалительно-некротическое заболевание печени, связанное с персистирующей HBV инфекцией.

Носительство HBsAg – персистирующая HBV-инфекция печени без выраженного воспалительно-некротического процесса.

HBsAb – указывают на перенесенную инфекцию или наличие поствакцинальных антител.

HBeAg - оболочечный антиген вируса В, маркер репликации, может определяться не у всех больных из-за pre-core мутации вируса, вследствие которой оболочечный антиген прекращает синтезироваться.

HBeAb – антитела к оболочечному антигену, показатель выздоровления или неактивной фазы хронического гепатита.

HBcAg – репликация HBV в гепатоцитах, обнаруживается только в биоптатах печени.

HBcAb IgM – маркер острой фазы или обострения HBV-инфекции, непрямым показателем присутствия в организме ядерного антигена вируса гепатита В.

HBcorAb IgG – непрямым маркером продолжающейся или перенесенной HBV-инфекции.

Элиминация HBeAg – исчезновение HBeAg из крови у ранее HBeAg-позитивных больных.

Сероконверсия HBeAg – исчезновение HBeAg и появление анти- HBe в крови у ранее HBeAg-позитивных и анти- HBe-негативных больных, сопровождающееся снижением уровня HBV-ДНК 10^5 копий/мл.

Реверсия HBeAg – повторное появление в крови HBeAg у ранее HBeAg-негативных и анти- HBe-позитивных больных.

ДНК HBV – прямой маркер репликации вируса В.

Хронический гепатит С - продолжающееся течение инфекции более шести месяцев и дольше после заражения вирусом гепатита С.

HCV Ab – суммарные антитела к вирусу С, показатель перенесенной или продолжающейся HCV-инфекции, транзиторные (материнские) антитела у детей первого года жизни, рожденных от матерей с ВГС.

HCVcorAg - IgM и IgG HCV имеют низкое диагностическое значение и не включены в перечень необходимых исследований Российского и основных зарубежных консенсусов по гепатиту С.

NS белки (неструктурные белки) - появляются только при репликации вируса, не являются обязательными маркерами.

РНК-HCV – прямой маркер репликации вируса С.

Хронический гепатит D – хроническое заболевание печени, вызываемое РНК-содержащим вирусом HDV, требующим для своего существования присутствия вируса гепатита В.

HDAg – маркер активной репликации HDV наряду с HDV Ab IgM.

HDV Ab – специфические иммуноглобулины классов IgM и IgG к белкам вируса гепатита D, свидетельствующие о возможной инфицированности или ранее перенесённой инфекции.

РНК-HDV – прямой маркер наличия и репликации HDV.

Интенсивность виремии - оценивается по числу копий в сыворотке крови (генокопий/мл).

Аланиновая аминотрансфераза (АлАТ) – специфичный печеночный фермент, повышение которого в крови свидетельствует об активности воспаления (цитоллизе гепатоцитов).

Аспарагиновая аминотрансфераза (АсАТ) – неспецифический показатель, встречается не только в печени, но и других органах (сердце, почках, мышцах).

Билирубин – жёлчный пигмент, один из главных компонентов жёлчи в организме, образуется в норме при расщеплении белков, содержащих гем, маркер холестаза.

Прямой (связанный) билирубин – малотоксичная и растворимая в воде фракция общего билирубина, синтезируясь в печени, большая часть поступает далее в тонкий кишечник.

Непрямой (несвязанный) билирубин – достаточно токсичная фракция общего билирубина, может легко проникать в клетки и нарушать их жизнедеятельность, не растворяется в воде.

Гаммаглутамилтранспептидаза (ГГТП, γ -ГТ) – микросомальный фермент, который находится в клетках печени и желчевыводящих путей и является маркером внутрипеченочного холестаза и воспаления.

Щелочная фосфатаза (ЩФ) – показатель внутрипеченочного холестаза.

ЛДГ 4 и ЛДГ 5 – внутриклеточные гликолитические ферменты, повышение активности указывает на воспаление в гепатоцитах.

Альбумин и протромбиновый индекс (ПТИ) – снижение показателей при нарушении белково-синтетической функции печени.

Гамма-глобулин – повышение указывает на мезенхимальное воспаление ткани печени.

Вирусная нагрузка - оценивается по числу копий в сыворотке крови (генокопий/мл), указывает степень инфицирования.

Биохимическая ремиссия - нормализация уровней ферментов сразу после окончания курса терапии.

Стабильная биохимическая ремиссия – сохранение нормального значения трансаминаз через 6 мес. и более после прекращения терапии.

Полная ремиссия – нормализация уровней АсАТ и АлАТ и исчезновение РНК, ДНК вируса сразу после лечения;

Быстрый вирусологический ответ (БВО): определение копий вируса менее <50 МЕ/мл через 4 недели лечения.

Ранний вирусологический ответ (РВО): снижение уровня виремии более чем на 2 log₁₀ от исходного значения через 12 недель лечения.

Устойчивый вирусологический ответ - неопределяемый уровень HBV и HCV в крови через 12 недель после завершения лечения. УВО-12 рассматривается как эквивалент излечения от HCV –инфекции и HBV-инфекции

Стабильная полная ремиссия - сохранение нормального уровня АлАТ и АсАТ и отсутствие РНК/ДНК вируса через 6 мес. после лечения.

Отсутствие ответа - определяемая РНК/ ДНК вируса во время лечения.

Рецидив - неопределяемый уровень ДНК/РНК HBV/HCV в крови на момент завершения лечения, однако повторное выявление в течение последующих 24 недель.

Суперинфекция – это развитие инфекционного процесса при инфицировании повторного заражения новым возбудителем до ликвидации первичной инфекционной процесса.

Коинфекция – развитие инфекционного процесса при одновременном заражении двумя (или более) возбудителями.

Аутоантитела – определяемые в диагностическом титре подтверждают аутоиммунный процесс. Обязательно определяются маркеры аутоиммунного гепатита (ANA, LKM-1) и маркеры аутоиммунного поражения щитовидной железы (АТ к ТПО), другие аутоантитела исследуются при наличии показаний.

Антимитохондриальные антитела (АМА) - специфические антитела, вырабатывающиеся в организме к компонентам собственных клеток (митохондриям).

Антиядерные антитела (ANA) - группа аутоантител, реагирующих с различными компонентами ядра.

Антитела к микросомам печени и почек типа 1 (Anti-LKM 1) - группа аутоантител, являются маркерами аутоиммунного гепатита. Их действие направлено против ферментов гепатоцитов и эпителия почечных канальцев.

Антитела к цитозольному антигену 1-го типа (LC-1) и антитела к растворимому антигену печени/поджелудочной железы (SLA/LP) являются диагностическими маркерами АИГ, относятся к лабораторным показателям второй линии диагностики, когда не обнаруживаются антитела первой линии: SMA, ANA и anti-LKM-1.

Антигладкомышечные антитела (Anti-SMA) – белки иммунной системы, созданные для уничтожения гладкой мускулатуры, наличие в организме служит маркером аутоиммунного гепатита.

УЗИ - высокоинформативный неинвазивный и безопасный способ диагностики заболеваний печени, а также мониторинг её функционирования.

Эластометрия печени – современный и информативный метод высокоточного ультразвукового исследования, в ходе которой оценивают эластичность и жесткость ткани органа.

Допплеровское исследование или дуплексное сканирование сосудов печени - метод диагностики состояния селезеночной и печеночной артерий и вен, а также их ветвей. Он позволяет выявить изменения диаметра сосудов, определить равномерность заполнения их кровью, вычислить скорость кровотока.

Качество медицинской помощи - совокупность характеристик, отражающих своевременность оказания медицинской помощи, правильность выбора методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации при оказании медицинской помощи, степень достижения запланированного результата.

Клинические критерии – важнейшие клинические признаки, комбинация которых позволяет предположить наличие у больных определенного заболевания, но не является достаточно специфичной для установления диагноза.

Диагностические критерии – важнейшие клинические, лабораторные и инструментальные признаки, на основании комбинации которых устанавливается диагноз определенного заболевания.

Уровень достоверности доказательств - отражает степень уверенности в том, что найденный эффект от применения медицинского вмешательства является истинным.

Уровень убедительности рекомендаций - отражает не только степень уверенности в достоверности эффекта вмешательства, но и степень уверенности в том, что следование рекомендациям принесет больше пользы, чем вреда в конкретной ситуации.

Пользователи протокола:

Детские гепатологи, гастроэнтерологи, инфекционисты, врачи-генетики, педиатры, врачи общей практики, семейные врачи, преподаватели, студенты старших курсов и магистры медицинских ВУЗов, врачи ординаторы.

Категория пациентов: Дети и подростки, больных ХВГ, в возрасте до 18 лет.

ШКАЛА ОЦЕНКИ КЛАССОВ РЕКОМЕНДАЦИЙ

КЛАСС	ОПРЕДЕЛЕНИЕ	ТОЛКОВАНИЕ
I	Доказано, что конкретные методы лечения/тестирования/процедуры/интервенции полезны и эффективны, или общепринято, что потенциальная польза ясна и отличается от потенциального риска значительно превосходит.	Рекомендуется
II	Информация, противоречащая пользе/эффективности конкретного лечения/теста/процедуры/интервенции и/или расхождение в мышлении ИЛИ выгоды/риск равновесная неопределенность.	Целесообразно
IIa	Большая часть информации/комментариев показывает полезность/эффективность.	
IIb	Не совсем убедительно о пользе/эффективности данных/комментариев.	Сверхосторожность

Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностических вмешательств

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа.
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа.
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющиеся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования.

4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Шкала оценки уровней достоверности доказательств для профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций для профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств

УРР	Расшифровка
А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
С	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются не важными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

2. Основная часть

Введение

Хронические вирусные гепатиты (ХВГ) занимают важное место в структуре заболеваний печени у детей и подростков, в связи с их практически повсеместным распространением, риском формирования цирроза печени и гепатоцеллюлярного рака и, данная патология является одним из причин детской инвалидности <https://www.troykaonline.com>Инфекционнойболезни>

Настоящий клинический протокол является методическим руководством для практических врачей, осуществляющих ведение и лечение детей и подростков до 18 лет с хронической вирусной патологией печени. Протокол включает в себя диагностические и

лечебные мероприятия по клиническому и лабораторно-инструментальному мониторингу; базисной терапии, противовирусному лечению, диспансеризации детей с хроническими вирусными гепатитами <https://riv.uz/deyatelnost/dokumenty/387.htm>

Определение:

Хронический вирусный гепатит – хроническое диффузное заболевание печени, обусловленное персистенцией гепатотропных (В, С, D, G, TTV) вирусов воспалительно-дегенеративного генеза, с наличием морфологических признаков воспаления, некроза, дистрофии, фиброза гепатоцитов при сохраненной дольковой структуры печени, протекающее не менее 6 месяцев <https://cyberleninka.ru/article/n/hronicheskiy-virusnyy-gepatit-v-u-detey-i-podrostkov-sovremennyy-vzglyad-na-problemu/viewer>

Заболееваемость. Несмотря на проведение вакцинопрофилактики гепатита В и достижения в области диагностики и лечения заболевания у детей, проблема хронического гепатита В (ХГВ) остается актуальной для отечественного и мирового здравоохранения. По заявлению главы отдела по исследованию гепатита во Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) Марк Балтрейса, свыше 257 млн. человек в мире заражены гепатитом В и еще 71 миллион проживает с хронической инфекцией гепатита С (ХГС), при этом без необходимого лечения к 2030 году от заболевания погибнет 4,5 миллиона человек, главным образом от цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК), эти показатели занимают первое место среди причин смерти больных с патологией печени <https://www.who.int/publications/i/item/global-hepatitis-report-2017> Среди лиц, инфицированных вирусом гепатита В, насчитывается около 25 млн. инфицированных вирусом гепатита D. По уровню смертности хронический вирусный гепатит стоит на втором месте после туберкулеза, а число людей, инфицированных гепатитом, в 9 раз превышает число ВИЧ-инфицированных. Около 45% населения земного шара живет в высокоэндемичных по хронической ВГВ-инфекции регионах (не менее 8% жителей являются носителями поверхностного антигена ВГВ (HBsAg), к которому относится и Республика Узбекистан. Факторы, влияющие на темпы прогрессирования в цирроз: возраст, мужской пол, коинфекции с вирусами гепатита С, D, ВИЧ-инфекции, постоянно повышенный уровень печеночных энзимов, позитивный статус по HBsAg и длительно повышенный уровень вирусной нагрузки HBV <https://ipoeasid.ru/wp-content/uploads/2023/03/HG-V-u-detey> ХГС у детей в развитых странах встречается от 0,1% до 0,4% <https://ipoeasid.ru/wp-content/uploads/2023/03/HG-C-u-detey>. Ежегодно регистрируется 3–4 млн. новых случаев ХГС. Роль G и TTV вирусов в развитии хронических гепатитов у детей остается малоизученной проблемой и требует дальнейших исследований.

Классификация.

В основу Лос-Анджелесской классификации (1994 год) хронических гепатитов положены следующие категории, которые необходимо отражать при формулировании диагноза ¹²:

По этиологии

- Хронический вирусный гепатит В без дельта-агента (В 18.1)
- Хронический вирусный гепатит В с дельта-агентом (В 18.0)
- Хронический вирусный гепатит С (В18.2)

- Другой хронический вирусный гепатит (В 18.8)
- Хронический вирусный гепатит неуточненный (В18.9)

По стадиям патологического процесса при естественном течении HBV-инфекции (выделяют 5 фаз):

- HBeAg – положительная хроническая HBV-инфекция
- HBeAg – положительный хронический гепатит В
- HBeAg – негативная хроническая HBV-инфекция
- HBeAg – негативный хронический гепатит В
- HBsAg – негативная HBV-инфекция (окультный гепатит В)

Данная классификация принята в 2017 г. Европейской ассоциацией по изучению печени (EASL), поскольку ранее использовавшиеся названия фаз не подтверждены иммунологическими данными и не являются определяющими в решении вопроса о показаниях к противовирусной терапии. Предложенная новая формулировка диагноза основана на описании двух основных характеристик хронизации: инфекция/гепатит ¹³.

Таблица 1.

Классификация фаз патологического процесса у больных с хронической HBV-инфекцией

Маркеры	Фазы процесса / прежнее название фазы				
	HBeAg – положительная хроническая HBV-инфекция/иммунотолерантная фаза	HBeAg – положительный хронический гепатит В /фаза иммунной реактивности	HBeAg – негативная хроническая HBV-инфекция /неактивного носительства	HBeAg – негативный хронический гепатит В/фаза реактивации	HBsAg – негативная латентная (окультный ГВ)
HBeAg	+	+	-	-	-
HBeAb	-	-	+	+	-
ДНК-HBV	+++	++	+	++	-
АлАТ	N	>N	N	>N	N/>N
HBsAg/ HBsAb	+/-	+/-	+/-	+/-	-/±
HBcAb	+	+	+	+	+

По степени активности - определяется на основании клинических, биохимических, вирусологических, инструментальных, морфологических данных:

- Минимальная
- Умеренная
- Выраженная

По стадии хронического гепатита

- 0 - фиброз отсутствует
- 1 - слабо выраженный перипортальный фиброз

- 2 - умеренно выраженный фиброз с порто-портальными септами
- 3 - выраженный фиброз с порто-центрными септами
- 4 - цирроз печени

Оценка степени фиброза проводится по результатам исследования морфологического материала. В последние годы степень фиброза можно оценить по результатам неинвазивных методов - эластометрией печени (ультразвуковой или магнитно-резонансной) и комплекса лабораторных параметров.

По фазе вирусной активности

- **Фазу репликации:** репликативная (при обнаружении ДНК HBV, РНК HCV, РНК HDV) или нерепликативная при их отсутствии («неактивная» – для ХГС; «интегративная» – для ХГВ).
- **Степень вирусной нагрузки:**
Низкая – 2×10^5 - 10^6 копий/мл
Умеренная – 10^6 - 5×10^6 копий/мл
Высокая – 5×10^6 – $2,5 \times 10^7$ копий/мл
Очень высокая – $> 2,5 \times 10^7$ копий/мл
- **Генотип:** HCV (1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 4 и др.); HBV – (A,B,C,D,E,F,G и H); HDV (I, II, III). Для вируса С определение генотипа является обязательным исследованием, поскольку определяет тактику терапии.
- **Штамм HBV** («дикий» HBeAg-положительный или «мутантный» HBeAg-негативный).
- **Субтипы HCV:** 1a, 1b и 1c; 2a, 2b, 2c и 2d; 3a, 3b, 3c, 3d, 3e и 3f; 4a, 4b, 4c, 4d, 4e, 4f, 4h, 4i и 4j; 5a; 6a.
- **Субтипы HDV:** 1a, 1b, 1c; 2a, 2b; 3

3. Методы, подходы и процедуры диагностики

3.1. Диагностические критерии

Жалобы: слабость, утомляемость, нарушение сна, депрессия, астения, апатия, снижение работоспособности; тошнота, рвота, расстройство стула, метеоризм, болевой синдром, тяжесть, чувство распирания в правом подреберье; желтушность кожи, склер, потемнение мочи и обесцвечивание кала, кожный зуд; артралгия, миалгия; эпизодические носовые кровотечения, «синячки» на коже.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств-1)

Эпидемиологический анамнез: наличие вертикального пути передачи вируса ВГВ от матери к ребенку, перенесенный ОВГ, наличие бытовых контактов с инфицированными больными в семье; пациенты отделений гемодиализа, дети, нуждающиеся в повторных трансфузиях компонентов крови, указание на перенесенные операции, парентеральные манипуляции, *circumsizia*.

1В	Для детей раннего возраста первостепенное значение имеют сведения о наличии HBV-инфекции у матери ^[1,2]
-----------	--

1В	В случае диагностики заболевания у детей первого года жизни из перинатального контакта по гепатиту В факт вакцинации не должен быть основополагающим, т.к. инфицирование могло произойти в пренатальном периоде (до вакцинации) ^{1,3}
-----------	--

Объективное исследование.

Осмотр: измерение роста и массы тела, температура тела, частота дыхания и пульс больного, сухость и бледность кожи, ногтей, акроцианоз, деформация пальцев в виде «голеней» и «часовых стекол», «географический» и «блестящий» вид языка, запах печени изо рта, субъиктеричность склер, кожи, увеличение размеров живота, периферические отеки, расчесы на коже, телеангиоэктазии, пальмарная эритема, венозная сеть на передней поверхности брюшной стенки, капиллярит на лице; физикальное исследование всех систем и органов;

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств-2)

пальпация и перкуссия печени: консистенция (средней плотности, плотная), острый край и увеличение размеров, болезненность;

пальпация и перкуссия селезенки: консистенция уплотнена, увеличение размеров.

2В	Гепатомегалия может быть выражена слабо или быть единственным клиническим признаком ХВГ. Чем меньше ребенок, тем чаще регистрируется спленомегалия. Степень выраженности гепатомегалии и спленомегалии коррелируют со степенью тяжести болезни ^{10,15}
-----------	---

Клинические синдромы:	
<i>Астеновегетативный синдром</i> – слабость, утомляемость, нарушение сна, депрессия, астения, апатия, снижение работоспособности.	
<i>Диспепсический синдром</i> – тошнота, рвота, расстройство стула, метеоризм, болевой синдром, тяжесть, чувство распирания в правом подреберье.	
<i>Холестатический синдром</i> – желтушность кожи, склер, потемнение мочи и обесцвечивание кала, кожный зуд.	
<i>Мезенхимально – воспалительный синдром</i> – артралгия, миалгия.	
<i>Геморрагический синдром</i> – эпизодические носовые кровотечения, «синячки» на коже.	

Лабораторные исследования.

Общий анализ крови (29 параметров, время свертывания крови), мочи, кала (в т.ч. на скрытую кровь), микробиологические исследования кала;

1В	Данные общего клинического анализа (лейкопения, анемия, тромбоцитопения, признаки воспалительных реакций) позволяют своевременно выявить осложнения и неотложные состояния, развивающиеся при ХВГ ^{9,12}
-----------	---

Биохимические показатели:

- Аланиновая аминотрансфераза (АлАТ) N - <40 ед/л

- Аспарагиновая аминотрансфераза (АсАТ) N - <35 ед/л
- Билирубин N - 3,4-20,5 мкмоль/л
- Прямой (связанный) билирубин N-0,86-5,3 мкмоль/л
- Непрямой (несвязанный) билирубин N – 1,7-17,1 мкмоль/л
- Гаммаглутамилтранспептидаза (ГГТП) N - 9-61 ед/л
- Щелочная фосфатаза (ЩФ) N-< 15 лет <644 ед/л; 15-17 лет <483 ед/л
- ЛДГ 4 и ЛДГ 5 N - <225 ед/л
- Альбумин N- 35-55 г/л
- γ -глобулин N – 11,1-18,8%
- Мочевина N – 2,5-8,3 ммоль/л
- Креатинин N – 44-115 мкмоль/л
- Остаточный азот N – 14,3-28,6 ммоль/л
- Глюкоза N - 3,2-6,1 ммоль/л
- Холестерин N - < 5,2 ммоль/л

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств-1)

Система гемостаза

- Фибриноген N - 2-4 г/л
- Протромбиновый индекс (ПТИ) N – 80-100%
- Протромбиновое время N - 14-19 сек
- Тромбиновое время N – 15-19 сек
- АЧТВ N – 23-36 сек
- МНО N – 0,89-1,13
- D-димер N - < 0,49 мкг/мл
- Группа крови и резус-фактор
- Ревмопроба (СРБ, ASLO, RF)
- ВИЧ

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств-1)

Биохимические синдромы поражения печени:

Синдром печеночно - клеточной недостаточности диагностируется при снижении содержания альбуминов, протромбина, холестерина, повышении выделения галактозы с мочой.

Синдром цитолиза устанавливается при повышении активности аминотрансфераз. Коэффициент до Ритиса (соотношение АсАТ:АлАТ) >1,0.

Синдром холестаза характеризуется значительным повышением билирубина сыворотки за счет связанного билирубина, холестерина, активности ЩФ, ГГТП.

Мезенхимально - воспалительный синдром – повышение гамма-глобулинов, появление антител к ДНК, ревматоидного фактора, криоглобулинов, изменений показателей гуморального иммунитета.

Оценка регенерации и опухолевого роста α -фетопротеин (α -ФП) – единственный маркер опухолевого роста при гепатоцеллюлярной карциноме. В норме концентрация α -ФП в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа составляет 10-25 нг/мл. Для опухолей характерно значительное (в 8 раз и более) повышение α -ФП. Небольшое повышение α -ФП отмечается при гепатитах и циррозах печени.

Вирусологические показатели:

Хронический гепатит В

HBsAg

HBsAb

HBeAg

HBeAb

HBcor Ab total

HBcorAb IgM и IgG

HBV-DNA (качественный и количественный ПЦР, генотипы: A, B, C, D)

* [Наличие в сыворотке крови HBeAg, HBcorAb IgM, HBV-DNA свидетельствует о репликации вируса].

Хронический гепатит С

HCVAb total

HCVAb IgM и IgG

HCVcorAg

HCV-RNA (качественный и количественный ПЦР, генотипы: 1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 3b)

* [Наличие в сыворотке крови HCVAb IgM, HCVcorAg и HCV-RNA свидетельствует о репликации вируса].

Хронический гепатит D

HBsAg +/-

HDVAb total

HDVAb IgM и IgG

HDAg

HDV-RNA (качественный и количественный ПЦР, генотипы I, II, III)

* [Наличие в сыворотке крови HDVAb IgM, HDAg и HDV-RNA свидетельствует о репликации вируса].

1А	Выполняется для подтверждения этиологического диагноза и установления фазы процесса. Для скрининга бессимптомных форм проводится тестирование на выявление поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg) и поверхностных антител к вирусу гепатита В (HBsAb). Также может быть проведен дополнительный скрининг на наличие IgG к ядерному антигену вируса гепатита В (HBcorAb) с целью дифференциальной диагностики перенесенной инфекции (положительный HBcorAb/HBsAb положительный) и поствакцинального
-----------	---

	иммунитета (отрицательный HBsAg/положительный HBsAb). Определение HBsAg антител также позволяет идентифицировать детей с латентной инфекцией ВГВ. Тестирование на HBsAg антитела особенно важно для пациентов, которым требуется иммуносупрессивная терапия, поскольку реактивация HBV может произойти у тех, кто в прошлом был инфицирован HBV (положительный HBsAg/ отрицательный HBsAg) ^{1,2,3,8,10} .
1А	Обследование детей из перинатального контакта по вирусному гепатиту С рекомендовано проводить в возрасте старше 2 мес. Рекомендовано проведение ПЦР крови HCV-РНК. При отсутствии РНК HCV в крови ребенка, наблюдение проводится до 18 мес. с обследованиями 1 раз в 6 мес. В случае стойко отрицательных результатов ПЦР и отсутствии HCVAb в ИФА крови ребенок снимается с учета, как здоровый. В том случае, если ИФА крови HCVAb отрицательно уже к возрасту 12 мес., допустимо снятие с учета в этом возрасте. Проведение ИФА крови HCVAb целесообразно в возрасте 12 и 18 мес. для решения о снятии с учета по перинатальному контакту. ПЦР крови HCV РНК в возрасте 2 мес, 6 мес, 12 мес, 18 мес. При обнаружении РНК HCV в крови ребенка в возрасте младше 6 мес. выставляется диагноз "Острый вирусный гепатит С", в возрасте старше 6 мес. - "Хронический вирусный гепатит С". В случае инфицирования и подтверждения диагноза (ОВГС или ХВГС) диспансерное наблюдение проводится аналогично старшим возрастным группам ^{9,11,19} .

Интенсивность виремии оценивается по числу копий в сыворотке крови (генокопий/мл):

- очень низкая - $<10^3$;
- низкая - 10^3-10^6 ;
- умеренная – 10^6-10^8 ;
- высокая - $>10^8$.

Маркеры микст-гепатита (HBV+HCV; HBV+HDV и HBV+HCV+HDV)

Микст-гепатит устанавливается как основной диагноз при наличии персистенции двух и более вирусов.

При обследовании больных необходимо также исследование следующих параметров, напрямую не связанных с вирусным процессом, но позволяющих исключить другие заболевания печени и состояния организма, являющиеся препятствием для противовирусной терапии:

- Церулоплазмин в крови (менее 200 мг/л или 20 мг/дл) медь в суточной моче (менее 45 мкг/сут.) – маркер болезни Вильсона-Коновалова.
- Аутоантитела (ANA, SMA, SLA, LKM-1), гамма-глобулин (выше 25-30%).
- Сывороточное железо, ферритин, трансферрин – для исключения вторичного гемохроматоза.
- Альфа-фетопротеин – маркер опухолевого роста и регенерации.
- Сахарная кривая (ориентировочно) – для исключения гликогеноза печени.
- Иммуноглобулины А,М,Г,Е;
- Интерфероновые фракции (α , β , γ);

- Триглицериды, липидный спектр - для исключения болезней накопления (болезнь Гоше, гликогеновая болезнь);
- Электролиты – для диагностики нарушений электролитного баланса – (калий -3,6-5,4 ммоль/л, кальций – 2,0-2,6 ммоль/л, натрий – 135-150 ммоль/л, магний -0-0,5 мг/л, фосфор – 4,0-7,0 мг/дл, хлор – 38-106 ммоль/л);
- Генетические панели орфанных заболеваний (болезнь Гоше, Ниманна-Пика, Фабри, Помпе, Краббе, мукополисахаридоз), болезнь Байлера, Вильсона, Жильбера, гликогеновая болезнь, α -1-антитрипсин, креатинфосфакиназа, глюкоза-6-фосфатдегидрогеназа – для исключения наследственно-генетически обусловленных заболеваний печени.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств-2)

Инструментальные исследования.

УЗИ гепатобилиарной зоны. Степень активности ХВГ устанавливается по результатам гистологического исследования. Однако, на основании многолетних наблюдений учитывая инвазивность методики, возможность ошибок оценки результатов и практические ограничения использования биопсии у детей, побудили нас разработать и рекомендовать ориентировочные критерии активности ХВГ по данным УЗИ ²¹:

* **Минимальная/Низкая** - Печень не увеличена или в некоторых случаях увеличена до 2,0 см, контуры ровные, край острый, угол левой доли остается в норме (<45%). Капсула ровная, не плотная, в виде тонкого «ободка». Паренхима однородная или слабо уплотнена за счет мелкоочаговых структур в перипортальной зоне. Сосуды портальной системы не расширены, четкие. Эхогенность печени слабо повышена, иногда наблюдается неравномерное повышение эхогенности (т.е. в более пораженной доле печени эхогенность повышается больше, также как и уплотнение паренхимы). Селезенка не увеличена. Паренхима однородная, v. Lienalis в пределах возрастной нормы, эхогенность не повышена. **Умеренная** - Размеры печени увеличены. Контуры ровные, отмечается закругление краев печени. Капсула уплотнена умеренно. Паренхима умеренно уплотнена или уплотнена неравномерно за счет множественных мелкоочаговых структур, расположенных по всей паренхиме. Эхогенность умеренно повышена. Сосуды портальной системы не расширены, нечеткие, или отмечается некоторое изменение сосудистой архитектоники. Селезенка остается не увеличенной или умеренно увеличена. Паренхима однородная, эхогенность повышена умеренно, v. Lienalis не расширена.

Выраженная - Печень увеличена за счет правой доли или просматривается через межреберья (в основном у больных с асцитом). Контур часто неровный, фрагментарного характера. Капсула уплотнена, утолщена до 1,0 см и более. Паренхима уплотнена за счет множества средне- и крупноочаговых разноплотных структур в диаметре от 0,3 см и более, разрастание соединительной ткани по ходу сосудов. Эхогенность высокая. Сосуды портальной системы нечеткие, v. hepatica нитевидные или не визуализируются, угол между ответвлениями более 45⁰, v. portae в диаметре увеличена, извилистая, местами утончена, стенка уплотнена. Селезенка увеличена, чаще неправильной формы, эхогенность высокая, паренхима с множеством мелкоочаговых структур. Система воротно-селезеночной вены

расширена, извита, видны коллатерали. В стадии печеночно-клеточной недостаточности определяется асцит в брюшной полости.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств-1)

Отсутствие разницы в картине УЗИ между минимальной и низкой активностью ХВГ побудило нас объединить показатели в одну группу.

Допплеровское исследование или дуплексное сканирование сосудов печени. Допплеровское исследование - процедура, объединяющая возможность визуализации просветов кровеносных каналов и окружающих тканей в режиме 2-х мерной серошкальной эхографии (В-режим) и одновременную оценку гемодинамики с использованием доплеровских технологий.

ФГДС или R-скопия пищевода и желудка - для определения варикозно расширенных вен пищевода/желудка и для оценки риска кровотечения.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств-1)

Пункционная гепатобиопсия под контролем ультразвука – инвазивное исследование, позволяющее получить ткань печени (7-8 портальных трактов) для наиболее точной оценки состояния печеночной ткани.

Гистологическое исследование биоптата является «золотым стандартом» диагностики, т.к. наиболее достоверно определяет как стадию хронизации гепатита (фиброза), так и степень выраженности некрвоспалительного процесса (активность), позволяет выявить другие заболевания печени.

Показания к гепатобиопсии:

- повышение aminотрансфераз в течение 6 месяцев или больше;
- гепатомегалия неясной этиологии;
- оценка ответа на терапию хронического заболевания печени;
- необъяснимая желтуха без признаков внепеченочной обструкции.

Абсолютные противопоказания к выполнению пункции печени:

- общее тяжелое состояние;
- коагулопатия;
- расширение внутрипеченочных желчных протоков;
- отсутствие безопасного акустического окна;
- подозрение на эхинококкоз;
- инфекционный процесс в правой плевральной полости.

Относительные противопоказания:

- асцит;
- заболевания с нарушением проницаемости сосудистой стенки;
- гнойно-воспалительные заболевания печени, билиарный блок; отсутствие контакта с пациентом;
- аллергические реакции на анестетики;
- психическая неустойчивость пациента.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств-2)

Морфологическое исследование полученного при пункции биоптата проводится с использованием общепринятых балльных систем (R.J. Knodell, Metavir, Jshak) и необходимо для оценки активности воспалительного процесса в печени и стадии хронизации заболевания.

Степень активности воспаления наиболее часто оценивают полуколичественным гистологическим индексом активности (ИГА), известным также как индекс Кноделля (важно, что только первые три составляющие индекса отражают степень активности воспаления, тогда как четвертая отражает стадию фиброза – см. табл.2).

Таблица 2.

Индекс гистологической активности по R. J. Knodell, 1981.

Компоненты	Диапазон цифровой оценки
1. Перипортальный некроз с наличием мостовидных некрозов или без них	0-10
2. Интралобулярная дегенерация и фокальный некроз	0-4
3. Портальное воспаление	0-4
4. Фиброз	0-4

Сумма баллов указывает на степень воспаления печени:

- 0 – отсутствие воспаления
- 1-4 – минимальное воспаление
- 5-8 – небольшое воспаление
- 9-12 – умеренное воспаление
- 13-18 – выраженное воспаление.

Современные рекомендации для оценки активности воспаления при вирусных гепатитах рекомендуют использовать шкалу METAVIR (табл. 3).

Таблица 3.

Шкала оценки гистологической активности METAVIR, 1994.

Ступенчатые некрозы	Лобулярное воспаление	ИГА
0 (нет)	0 (нет или мягкое)	A0
	1 (умеренное)	A1
	2 (выраженное)	A2
1 (мягкие)	0, 1	A1
	2	A2
2 (умеренные)	0, 1	A3
	2	
3 (выраженные)	0, 1, 2	

Стадия хронизации процесса оценивается по **степени фиброза** по шкалам R. J. Knodell, Metavir и Ishak, 1994 (табл.4).

Таблица 4.

Стадии фиброза печени

Баллы	Knodell	Ishak	METAVIR
0	Фиброз отсутствует	Фиброз отсутствует	Фиброз отсутствует
1	Фиброзное расширение портальных трактов	Фиброзное расширение портальных трактов с или без коротких фиброзных септ	Звездчатое расширение портальных трактов без образования септ
2	Расширение портальных трактов + портопортальные септы	Фиброзное расширение большинства портальных трактов с или без коротких фиброзных септ	Расширение портальных трактов с единичными портопортальными септами
3	Мостовидный фиброз - портопортальные или портоцентральные септы	Фиброзное расширение большинства портальных трактов с единичными мостовидными портопортальными септами	Многочисленные портоцентральные септы без цирроза
4	Цирроз	Фиброзное расширение портальных трактов с выраженными мостовидными портопортальными и портоцентральными септами	Цирроз
5	-	-	-
6	-	Цирроз, вероятный или достоверный	-

В настоящее время появились **новые способы оценки степени фиброза (Фиброскан)** - могут использоваться при динамическом наблюдении после биопсии.

Транзиторная и сдвиговолновая эластография печени (аппарат «Фиброскан», Франция) – неинвазивный метод, позволяющий на основании определения плотности органа судить о выраженности фиброза, об изменении эластических свойств ткани печени и темпов прогрессирования процесса (табл. 5).

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств-2)

Таблица 5.

Показатели эластографии в соответствии с морфологическими стадиями фиброза

Стадия фиброза по шкале METAVIR	Показатели значений, кПа	Диагностическая точность, %
F0	1,5-5,8	88,6
F1	5,9-7,2	87,2
F2	7,3-9,5	93,2
F3	9,6-12,5	90,9
F4	Более 12,5	95,5

Магнитно-резонансная эластография – метод, обеспечивающий условия для визуализации ткани органа в различных плоскостях, определяет изменения в плотности

печени и её паренхимы, ассоциированных с формирующимся фиброзом или циррозом, позволяет количественно оценить механические свойства мягких тканей.

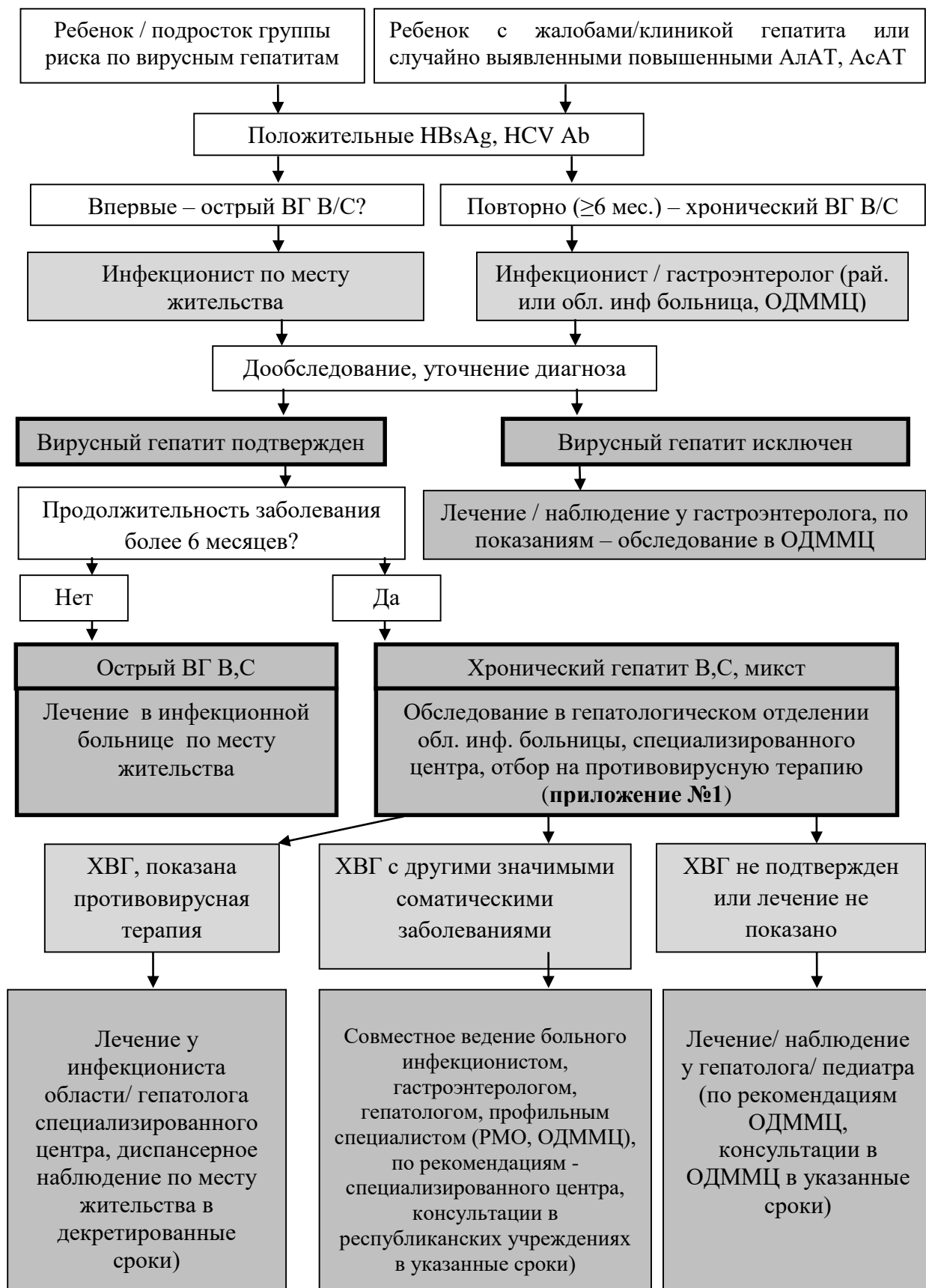
Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств-2)

В пользу наличия цирротической трансформации печеночной паренхимы свидетельствуют синдромы печеночно - клеточной недостаточности и портальной гипертензии.

Учитывая, что хронические вирусные гепатиты чаще протекают бессимптомно или с незначительными клиническими проявлениями, необходимо активное обследование детей, особенно из групп риска. Согласно CDC, в группу риска входят:

- дети, родившиеся от матерей, инфицированных вирусами В и С, в том числе от носителей поверхностного антигена вируса В.
- реципиенты крови, больные на гемодиализе.
- члены семьи больного с хроническим гепатитом.
- дети, не привитые против гепатита В.
- дети после любых операций и эндоскопических процедур.
- подростки – любители татуажа и пирсинга.

АЛГОРИТМ обследования детей с подозрением на вирусные гепатиты В, С и D:



АЛГОРИТМ диагностических мероприятий при хронической HBV-инфекции у детей

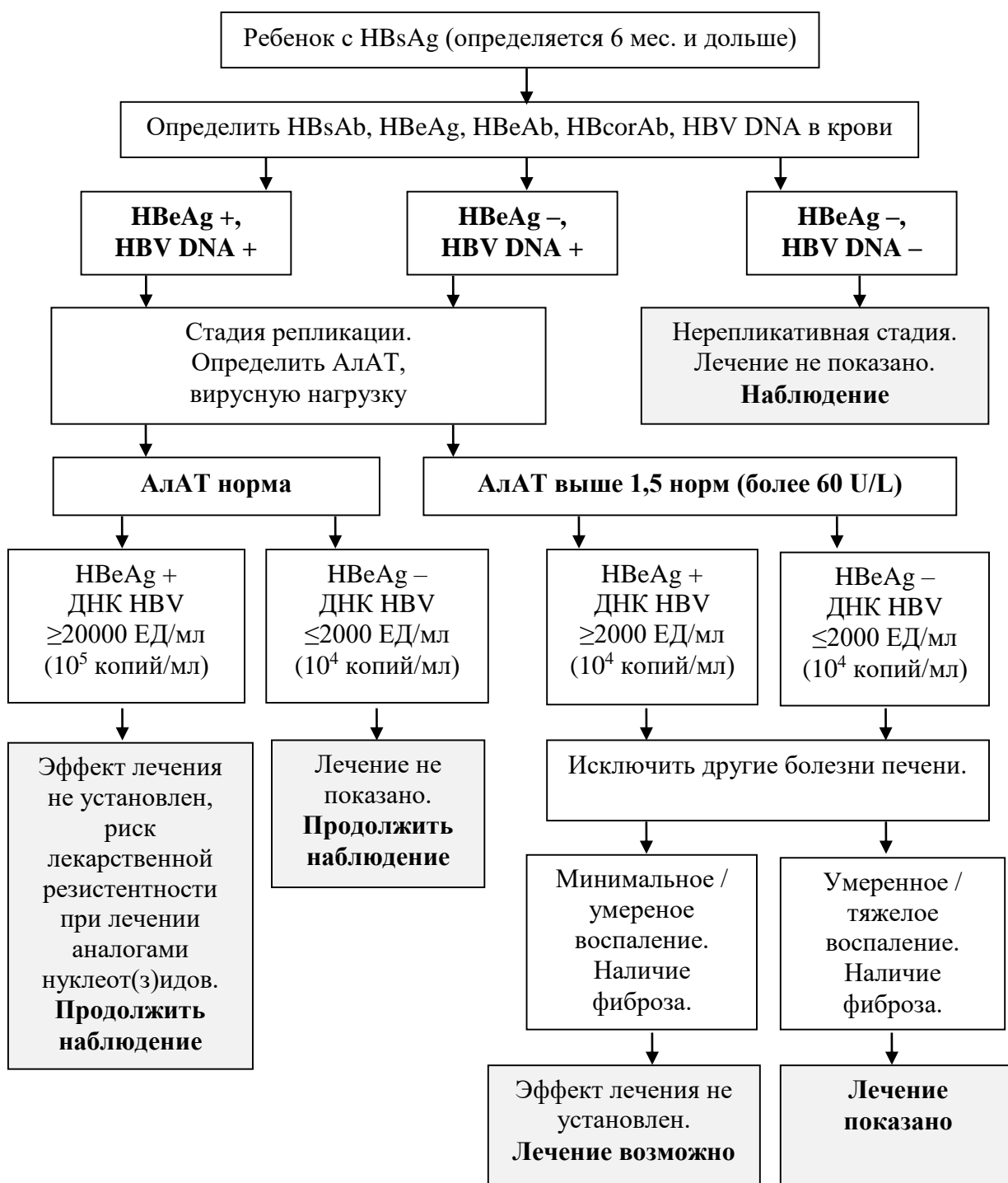


Таблица 6.

Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований

Диагноз	Обоснование для дифференциальной диагностики	Обследования	Критерии исключения диагноза
ХГ, вызванный вирусом и - цитомегаловирусом, вирусом краснухи, ВПГ 1,2,6 типов, ЭПБ, парвовирусом В19	Это чаще врожденные, реже приобретенные инфекции, при их генерализации может быть паренхиматозное поражение печени	Биохимический анализ крови, ИФА, ПЦР крови, мочи, слюны, ликвора и других сред	Поражение печени при этих инфекциях развивается наряду с неврологической симптоматикой и поражением других систем и органов, при этом также необходимо исключить ВГ В и С.
ХГ, вызванный простейшими: токсоплазмоз	Паренхиматозное поражение печени при генерализованной токсоплазмозной инфекции врожденного и приобретенного генеза	ИФА, ПЦР, рентгенография или КТ головного мозга	При врожденном токсоплазмозе кроме поражения печени может быть «триада» поражения: хориоретинит, гидроцефалия, внутримозговые кальцификаты, при острой форме кроме гепатита имеется энцефалит, менингоэнцефалит и другие поражения.
ХГ при генерализованной бактериальной инфекции: трепонемы, листерии, хламидии, борелии	Имеет место паренхиматозное поражение печени (гепатит)	Серологические исследования, в том числе ИФА; ПЦР, бактериологическое исследование различного материала	Процесс может быть, как при внутриутробном инфицировании, так и приобретенный. Гепатит при этих заболеваниях сопровождается лихорадкой, нередко продолжительной, наличием воспалительных очагов. При сифилисе поражения печени чаще бывают при третичном сифилисе и с наличием других признаков болезни. При врожденном сифилисе также на первом месте поражение печени. При этих заболеваниях нередко наряду с поражением печени поражение кожных и слизистых оболочек.
Поражение печени при наследственных пигментных	Наличие желтухи и/или	Биохимическое исследование крови, мочи,	1. При синдроме Жильбера - нарушается захват и конъюгация непрямого

<p>гепатозах: синдром Жильбера, Дабина-Джонсона, Ротора</p>	<p>паренхиматозное поражение печени</p>	<p>ИФА, ПЦР, генетическое исследование</p>	<p>билирубина, встречается чаще у мальчиков, подростков. Нет паренхиматозного поражения печени, кал и моча не меняют окраску 2. Синдромы Дабина-Джонсона и Ротора - нарушена экскреция билирубина поэтому в крови повышен уровень общего билирубина за счет прямой фракции, но нет паренхиматозного воспаления печени. В клинике хроническая желтушность кожных покровов и слизистых</p>
<p>ХГ при внутрипеченочном и внепеченочном холестазах: билиарная атрезия у новорожденных, билиарная гипоплазия, семейный внутрипеченочный холестаз (болезнь Байлера, кисты и опухоли печени и в брюшной полости, муковисцидоз</p>	<p>Наличие желтухи, гепатомегалии и гепатита</p>	<p>Биохимический анализ крови, коагулограмма, потовая проба, ИФА, ПЦР, генетическое исследование, КТ, биопсия</p>	<p>Исключить вирусные гепатиты с парентеральным механизмом заражения. При билиарной атрезии – возникает деструкция экстрапеченочных и интрапеченочных билиарных протоков, при этом прогрессирует желтуха, приводящая к билиарному циррозу. Билиарная гипоплазия (синдром Алажиля) - при отсутствии или редукции части внутрилобулярных желчных протоков или капилляров. При этом кроме желтухи имеется мультисистемные поражения. Семейный внутрипеченочный холестаз – это 3 вида хромосомных нарушений, при первом и втором типах имеет место низкий уровень сывороточной глутамилтранспептидазы, при третьем типе наоборот высокий уровень ГТП. Кисты и опухоли - бывают трех</p>

			<p>видов: экстрапеченочные (чаще встречаются), интрапеченочные, и смешанные, все это проявляется затяжной желтухой.</p> <p>Муковисцидоз - (кистозный фиброз) — системное наследственное заболевание, обусловленное мутацией гена трансмембранного регулятора муковисцидоза (МВТР) и характеризующееся поражением желез внешней секреции, тяжёлыми нарушениями функций органов дыхания и желудочно-кишечного тракта, часто сопровождается приступообразным кашлем. Из-за застоя желчи у некоторых детей развивается цирроз печени, могут сформироваться камни в желчном пузыре.</p>
<p>ХГ при наследственных заболеваниях обменного характера: гепатолентикулярная дегенерация- б-нь Вильсона Коновалова, б-нь Нимана-Пика, Гоше, дефицит-альфа-1-антитрипсина, гликогенозы, гемохроматоз</p>	<p>Наличие желтухи, гепатомегалии и гепатита</p>	<p>Биохимический анализ крови, коагулограмма, ИФА, ПЦР, генетическое исследование, КТ, биопсия</p>	<p>При этих заболеваниях в первую очередь исключается ВГ В и С. Для каждого из них характерны свои маркеры, кроме того, в большинстве случаев при наследственных заболеваниях имеет место одновременное поражение ЦНС. Например, при гемохроматозе — отложение железа в паренхиматозных органах с повышением уровня трансаминаз. Кожа бронзового оттенка. В крови увеличено содержание сывороточного железа, увеличение насыщения железом трансферрина (более 50%).</p> <p>Б-нь Вильсона-Коновалова - наследственное нарушение обмена меди, проявляется чаще в</p>

		<p>возрасте с 5 до 25 лет, неврологическими и двигательными нарушениями. Определяется концентрация церулоплазмينا в сыворотке крови (менее 20мг/мл), отложение меди в роговице (кольца Кайзера-Флейшера), со временем сочетается с неврологическими и двигательными нарушениями, определение меди в суточной моче.</p> <p>Болезнь Нимана-Пика, Гоше - это наследственные заболевания, при которых нарушается липидный обмен. При болезни Гоше глюкоцереброзид в клетках накапливается из-за недостаточности фермента глюкоцереброзидазы в костном мозге, селезенке, печени, костях, нарушая их функцию и строение. Увеличивается печень и еще больше селезенка. Болезнь Нимана – Пика это накопление липидов в различных органах, проявляется гепатоспленомегалией и прогрессирующим поражением нервной системы. При этом дети не переживают раннего детского периода. Дефицит альфа-1-антитрипсина - наследственное заболевание, в основе которого лежит дефицит ингибитора протеаз альфа 1-антитрипсина, приводящий к формированию эмфиземы легких и к поражению печени. Гликогенозы - общее название синдромов, обусловленных</p>
--	--	--

			<p>наследственными дефектами ферментов, участвующих в синтезе или расщеплении гликогена. Гликогенозы - сопровождаются гепатомегалией, трансаминаземией, гипогликемическими состояниями, задержкой роста, мышечной гипотонией, снижением уровня глюкозы в крови, накоплением гликогена в ткани печени. Болезнь проявляет себя в первые годы жизни. Наблюдаются проблемы с дыханием - одышка, кашель из-за обменных нарушений. Гипогликемии могут приводить к развитию ком с судорогами. Часто повышается температура без инфекционных причин. Откладывание гликогена в печени и почках приводит к увеличению этих органов с нарушением их функции. Из-за поражения печени развивается геморрагический синдром (склонность к спонтанным кровотечениям).</p>
Токсические гепатиты, синдром Рея	Гепатиты с желтухой или без	Биохимический анализ крови, ИФА, ПЦР, УЗИ	<p>Как реакция на прием лекарственных веществ, особенно длительно или передозировка лекарств (например, противотуберкулезные препараты, препараты химиотерапии, полусинтетические пенициллины, сульфаниламиды, салицилаты, индометацин, с преобладанием холестаза – эритромицин, нитрофураны,</p>

			<p>метилтестостерон и др.) Проявляется длительной, неинтенсивной желтухой, чаще за счет непрямой фракции, умеренная трансаминаземия, эозинофилия. Синдром Рея - (острая печёночная недостаточность и энцефалопатия, "белая печёночная болезнь") — редкое, но очень опасное, часто угрожающее жизни острое состояние, возникающее у детей и подростков (чаще в возрасте 4—12 лет) на фоне лечения лихорадки вирусного происхождения препаратами, содержащими ацетилсалициловую кислоту, и характеризующееся быстро прогрессирующей энцефалопатией (вследствие отёка головного мозга) и развитием жировой инфильтрации печени. Синдром Рея сопровождается гипераммониемией, повышением уровня АСТ, АЛТ в сыворотке крови (более чем в 3 раза) при нормальном уровне билирубина.</p>
Аутоиммунный гепатит	Гепатит с желтухой или без	Биохимический анализ крови, коагулограмма, ИФА, ПЦР, КТ, биопсия, анализ крови на маркеры аутоиммунного процесса	<p>Это прогрессирующее воспаление печеночной ткани неизвестной этиологии, характеризующееся наличием антител в сыворотке крови и гипергаммаглобулинемией. Заболевание быстро прогрессирует и может привести к развитию цирроза печени, портальной гипертензии, печеночной недостаточности и смерти. Исключить</p>

			парентеральные вирусные гепатиты.
--	--	--	-----------------------------------

4. Тактика лечения на амбулаторном уровне

Терапия больных детей с ХВГ на амбулаторном уровне проводится только после лечения в специализированном центре (РСПМЦ Педиатрии) по назначению лечащего врача.

Немедикаментозное лечение

- Режим щадящий с ограничением физических нагрузок на протяжении всего заболевания. Степень ограничений в двигательном режиме зависит от активности заболевания.
- Диета - стол № 5 по Певзнеру с индивидуальными модификациями (в острый период ХВГ назначается диета 5а, в период ремиссии – диета 5).

Медикаментозное лечение

Таблица 7.

Перечень основных лекарственных средств на амбулаторном уровне (имеющих 100 % вероятность применения)

Фармакотерапевтическая группа	МНН лекарственного средства	Способ применения	Уровень доказательности
Гепатопротекторы	Silimarin	Таблетки 22,5мг, 35мг №80 1 табл. 3 р/сут.	1А https://www.lvrach.ru/2013/01/15435610?ysclid=lp86y3aje224291717
	Glycyrrhizic acid+Phospholipides	Капсула №50 1 кап. 3 р/сут.	1А https://cyberleninka.ru/article/n/liv-52-novyy-vzglyad-na-effektivnost-pri-ostroyh-i-hronicheskikh-virusnyh-gepatitah-u-detey
	L-ornitin L-aspartat	Гранулы 5г. №10 1 саше 2 р/сут. <i>(по жизненным показаниям)</i>	1А https://cyberleninka.ru/article/n/liv-52-novyy-vzglyad-na-effektivnost-pri-

			ostryh-i-hronicheskikh-virusnyh-gepatitah-u-detey
	Liv 52 (нет МНН)	Таблетки №100 1 табл. 3 р/сут.	1А https://cyberleninka.ru/article/n/liv-52-novyy-vzglyad-na-effektivnost-pri-ostryh-i-hronicheskikh-virusnyh-gepatitah-u-detey
Интерфероны	Viferon α -ИНФ-2b	Супп. ректальные 1000000МЕ, 3000000МЕ №10, 100000-150000МЕ/кг 2 раза в сутки через 12 ч первые 10 сут ежедневно, далее 3 раза в неделю в течение 6- 12 месяцев.	1А https://cyberleninka.ru/article/n/interferonoterapiya-pri-hronicheskikh-gepatitah-v-i-s-u-detey/viewer
	Roferon α -ИНФ-2a	1 шпр.-тюб. (0,5 мл), №10. 0,5-1,0мкг/кг 3 раза в неделю в течение 24-48 недель.	2В DOI:10.22627/2072-8107-2017-16-3-32-40
	Pegintron α -ИНФ-2a	Флакон, 50мкг. №1. 0,5-1,0мкг/кг 3 раза в неделю в течение 24-48 недель	2В DOI:10.22627/2072-8107-2017-16-3-32-40
Индукторы эндогенного ИНФ	Meglumini akridonacetat	Ампула, 125мг/мл 2мл №5. Таблетки, 150мг, №50. 6-10 мг/кг массы тела в/м 1 раз в день №5, далее 3 раза в неделю в течение 3 мес	1В DOI:10.22627/2072-8107-2017-16-3-32-40
	Proteflazide (Comb. Drug)	Флакон 30мл №1. 1 капля на год жизни ребенка в течение 3-6 месяцев.	1В DOI:10.22627/2072-8107-2017-16-3-32-40
Противовирусные препараты прямого действия. Ингибитор протеазы	Ribavirin	Таблетки 200мг №100. 15 мг/кг/сут в течение 6-12 месяцев	1А DOI:10.22627/2072-8107-2017-16-3-32-40
	Entekavir	Таблетки 250 мг и 500мг №30	1А

		0,015 мг/кг 1 раз/сут в течение 12 месяцев после сероконверсии	DOI:10.22627/2072-8107-2017-16-3-32-40
	Tenofovir alafenamide	Таблетки 25 мг №30. >12 лет и >35кг. 25 мг 1р/сут	1A Guidelines for the prevention, diagnosis, care and treatment for people with chronic hepatitis B infection (who.int)
	Tenofovir disoproxil fumarate	Таблетки 300 мг №30. >12 лет и >35кг. 8 мг/кг	1A Guidelines for the prevention, diagnosis, care and treatment for people with chronic hepatitis B infection (who.int)
	Sofosbuvir/ Ledipasvir	(табл.12)	1A https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9439969
	Sofosbuvir/ velpatasvir	(табл.13)	1A https://journals.lww.com/ajonline/fulltext/2020/07000/epc_lusa_approved_for_children_with_hepatitis_c.27.
	Glekaprevir/ pibrentasvir	(табл.14)	1A doi: 10.1002/hep.30840
Желчегонные препараты	Ursodezoxiholic acid	Капсулы 250мг №50. Суспензия 250мг/5мл флакон 100мл. 10-15 мг/кг/сут.	1A DOI:10.22627/2072-8107-2017-16-3-32-40

Таблица 8.

Перечень дополнительных лекарственных средств на амбулаторном уровне (менее 100 % вероятности применения): необходимо указать уровни доказанности

Фармакотерапевтическая группа	МНН лекарственного средства	Способ применения	Уровень доказательности
Желчегонные препараты	Synarae scomuli foliae extract	Флакон 120мл №1. Таблетки 200мг №60. <12 мес. 5-10 капель; 1-5 лет 10-20 капель; >6 лет 200мг 2-3 р/сут.	1А
	Magnesium sulphate	Пакетик 20мг 5%, 10% <6 лет -2,5-5,0мл 3р/сут; >6 лет 5,0-10,0мл 3р/сут.	1А
	Сбор Ходжиметова	Пакетик 2,5г №10. 1/3 стакана 3р/сут.	1А
Ферментные препараты	Pancreatin (панкреатин в микросферической форме)	Таблетки 2500МЕ №50. Капсулы 10000МЕ №30. 500 липазных единиц/кг в день в течение 10-14 дней.	1А
Пребиотики	Lactulose+ Ligninum hydrolyzatum	Таблетки №50. 1-3 лет – по ½ таблетке; 3-7 лет – по 1 таблетке; 8-12 лет – по 1 таблетке; >12 лет по 2 таблетке 3 р/сут.	1А
Пробиотики	Bifidobacterium bifidum+Escherichia coli	Пакетик 5доз №10. <1 года - 1 доза 2 р/сут; 1-3 лет - 2-5 доз 2 р/сут; > 3 лет - 3-5 доз 2 р/сут.	1А
	Saccharomyces boulardii, Bacillus clausii	Пакетик 5доз №10. <1 года - 1 доза 2 р/сут 1-3 лет - 2-5 доз 2 р/сут, > 3 лет - 3-5 доз 2 р/сут.	1А
	Bifidobacterium+ Lactobacillus+ Streptococcus thermophilus	Пакетик 5доз №10. 1-4 лет - 1-2 саше/сут. 4-12 лет - 2 саше/сут. >12 лет - 3 саше/сут.	1А
	Bifidobacterium bifidum+Escherichia coli+Enterococcus	Пакетик 5доз №10. 3-6 лет по 200 мг (5 мл суспензии) 2 р в день; >6 лет по 200 мг 3-4 раза.	1А
Кишечные сорбенты	Carbo activatus	Таблетки 250мг №30. 3-7 лет 1 табл. 2 р/сут; 7-14 лет 1 табл. 3 р/сут.	1А
	Silicon dioxide colloidal	Флакон 25г №1. <10 кг по 0,5 ч/л; <20 кг по 1 ч/л без горки 1 прием; <30 кг по 1 ч/л с горкой на 1 прием;	1А

		<40 кг по 2 ч/л с горкой на 1 прием; 2-3 р/сут.	
	Lactulose	Флакон 100мл №1. <1 года – 5 мл; < 6 лет – 5-10 мл; 7-14 лет – 10-15 мл.	1А
	Ligninum hydrolyzatum	Таблетки 400мг №50. <1 года – ½ табл.; <3 лет – ½-1 табл; <7 лет – 1 табл.; >7 лет – 1–2 табл. 1 р/сут.	1А
Витаминные препараты	Thiaminum Pyridoxini hydrochloridum Cyanocobalaminum Nicotinamid	Ампула 2,0мл №10. 6-12 лет - 1 мл/сут в/м >12 лет 1-2 мл/сут в/м Таблетки №60. >5 лет по 1 табл./сут.	1А
	Acidi ascorbinici	Ампула 5%-2,0мл №10 0,1мл/кг/сут.	1А
	Retinolum	Драже №50. <1 года 0,5мг (1650МЕ); <6 лет 1мг (3300МЕ); >7 лет 1,5мг (5000МЕ)	1А
	Tocopheroli acetat	Драже №50. 1-2 мг/кг/сутки	1А
Антиоксиданты	Deproteinized calf blood haemoderivate	Ампула 40мг/мл 2мл, 5мл №5. <5 лет – 40мг/сут; <7 лет – 80мг/сут; >7 лет – 120мг/сут; >12 лет – 200мг/сут. Таблетки 200мг №50. <5 лет – 1/4табл/сут; <7 лет – 1/2табл/сут; >7 лет – 1табл/сут; >12 лет – 1-2табл/сут.	1А
Антигистаминные препараты	<i>I поколение</i> Chloropyramine	Ампула 20мг/мл 1мл №5. 0,1мл/на год жизни/сут. Таблетки 25мг №20. 6.25-12.5мг 2-3 р/сут;	1А
	Quifenadine	<3 лет 5 мг/сут; <7 лет 10мг/сут; >7 лет 15мг/сут; >7 лет 25мг/сут.	
	<i>II поколение</i> Cetirizine	Флакон 10мг 20мл. 6-12 мес. - 2,5 мг/сут (5 капель); 1-6 лет - 2,5 мг (5 капель) 2 р/сут.; 6-12 лет - 10 мг (20 капель) 1 р/сут. Таблетки 5мг №10. <6 лет 5 мг/сут; <12 лет 10мг/сут.	1А

	loratadine	< 12 лет - 5 мг/сут; > 12 лет - 10 мг/сут.	
Препараты улучшающие метаболические процессы	Levocarnitine	Флакон 300мг/мл 50мл №1. < 1года - 10–15 мг/сут. (10 капель); < 3 лет - 30–50 мг/сут. (10 капель); < 6 лет - 60–90 мг/сут. (1/4 ч/л) > 7–18 лет – 100 мг/сут.	1А
	Thioctic acid	Таблетки 300мг. <7 лет — 0,012 г 2–3 р/сут; >7 лет — 0,012–0,024 г 2–3 р/сут.	1А
Гемостатические препараты	Menadione	Флакон 10мг/мл №5. Таблетки 15мг №30. Новорожденные - 4мг/сут; <1 года - 2-5 мг/сут; <2-х лет - 6 мг/сут; 3–4 лет - 8 мг/сут; 5-9 лет - 10 мг/сут; <14 лет - 15 мг/сут.	1А
Спазмолитические препараты	Drotaverinum	Таблетки №50. <6 лет - 40-120 мг/сут; >6 лет - 80-200 мг/сут.	1А
	Mebeverine	Капсула 100мг, 200мг №30. >10 лет - 100-200 мг/сут.	1А
	Trimebutine	Таблетки 50мг, 100мг №30. 3-5 лет -25-50 мг/сут; 5-12 лет – 50-100 мг/сут.	1А
Глюкокортикоиды	Prednisolonum	Таблетки 5мг №100. 1-5мг/кг/сутки.	1А

Хирургические вмешательства: При наличии варикозно-расширенных вен пищевода и желудка рассмотреть возможность выполнения их эндоскопического лигирования или склерозирования.

Дальнейшее ведение детей с хроническим вирусным гепатитом:

Дальнейшее обследование проводится для выяснения необходимости противовирусной терапии. Активность патологического процесса оценивается по уровню АлАТ, АсАТ, по данным ультразвукового исследования печени, селезенки и биопсии.

Индикаторы эффективности лечения:

- Нормализация АлАТ;
- Подавление репликации HBV/HCV;
- Клиренс или сероконверсия HBeAg;
- Клиренс или сероконверсия HBsAg;
- Уменьшение степени фиброза;
- Улучшение качества жизни больного ребенка.

Показания для госпитализации с учетом видов оказания медицинской помощи:

Показания для плановой госпитализации:

- выраженная активность заболевания;
- побочные эффекты в результате противовирусной терапии ХГВ;
- длительно удерживающаяся гипертермия;
- обострение хронических заболеваний;
- снижение гематологических показателей ниже допустимых;
- выполнение пункционной биопсии печени (по необходимости);
- тяжелые внепеченочные поражения ХГВ;
- декомпенсированный цирроз печени в исходе ХГВ.

Показания для экстренной госпитализации:

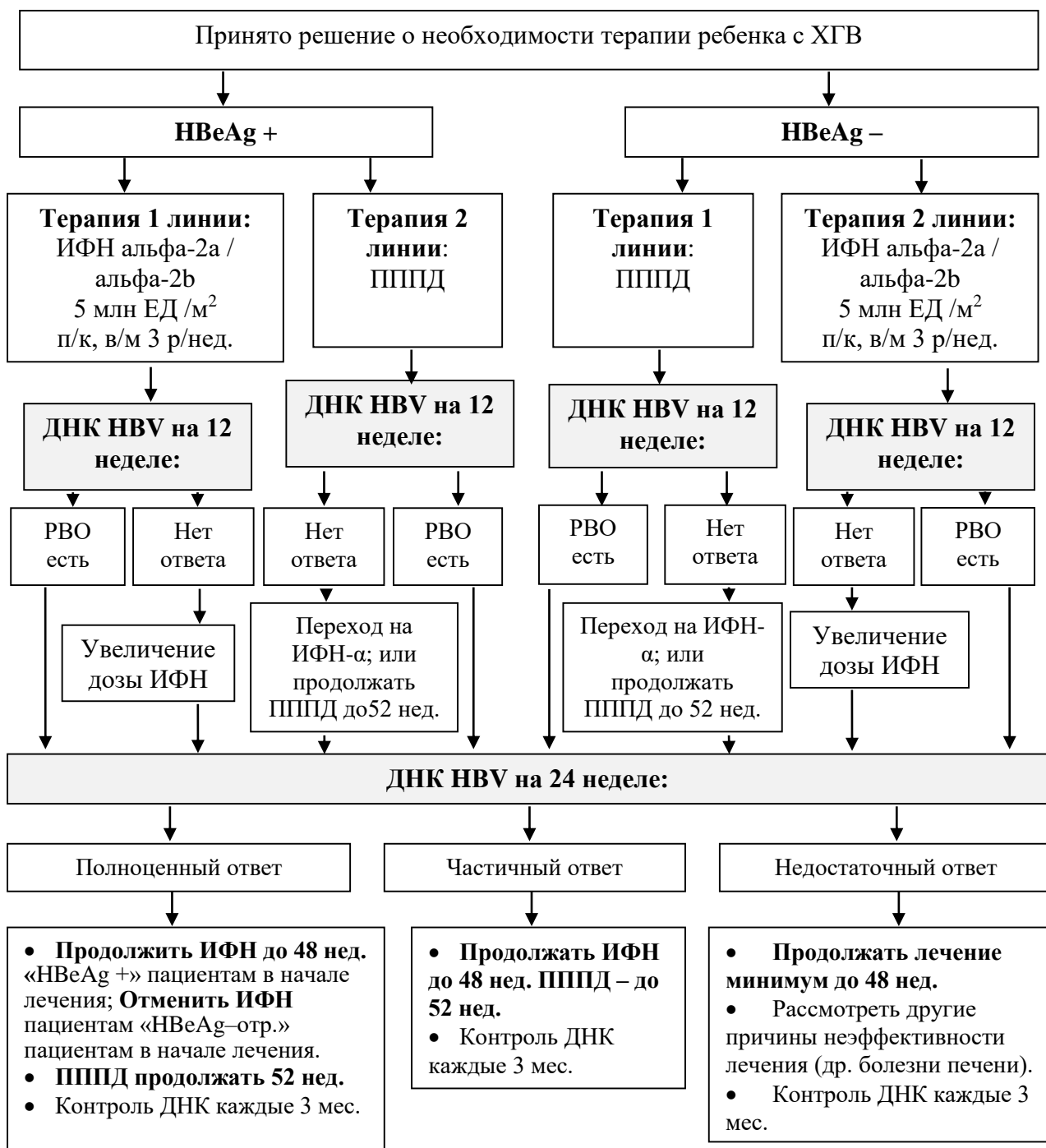
- кровотечения;
- боли в животе;
- появление желтухи;
- головная боль с нарушением сознания;
- у детей до 5 лет – общие признаки опасности (не может пить или сосать грудь, рвота после каждого приема пищи и питья, судороги в анамнезе данного заболевания и летаргичен или без сознания).

Тактика лечения на стационарном уровне. Конечная цель терапии: стабильное подавление репликации вирусов-возбудителей и клиническая ремиссия заболевания с улучшением УЗ- картины в печени.

Лечебные мероприятия включают в себя базисную и противовирусную терапию. Стратегия противовирусной терапии заключается в непосредственном действии ее на вирус, результатом чего может быть элиминация или прекращение репликации вируса, купирование или уменьшение степени активности воспаления, предупреждение прогрессирования хронического процесса и перехода в ЦП и ГЦК.

Карта наблюдения больного (схемы, алгоритмы)

АЛГОРИТМ ведения больного хроническим гепатитом В на противовирусной терапии



Примечание: «РВО» - ранний вирусологический ответ: снижение уровня ДНК-НВV по сравнению с исходным на ≥ 10 МЕ/мл или ≥ 50 копий/мл

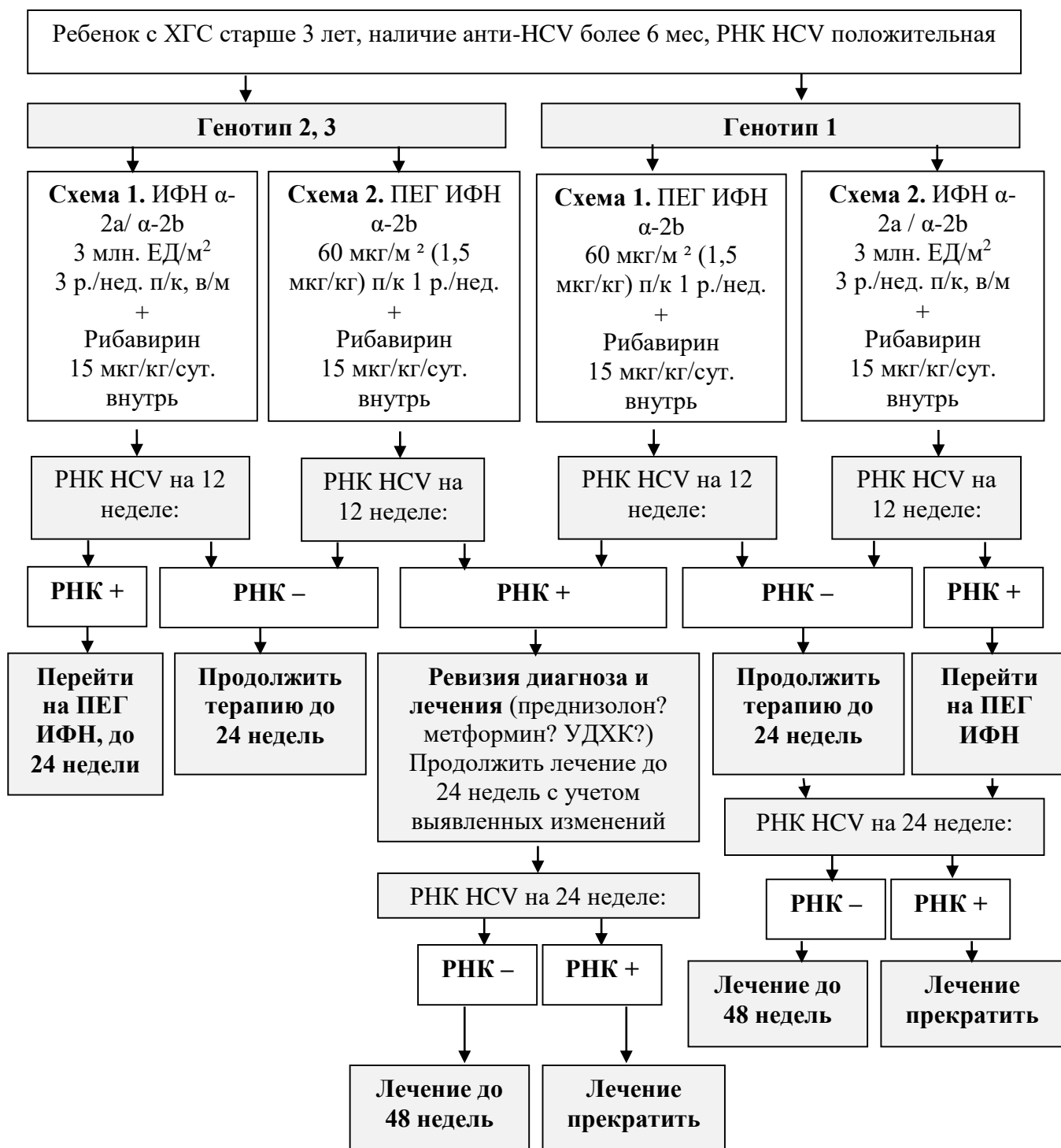
«Нет ответа» - первичная неудача лечения: снижение уровня ДНК-НВV по сравнению с исходным на < 10 МЕ/мл или < 50 копий/мл

Полноценный ответ на терапию: ПЦР отрицательная

Частичный ответ на терапию: уровень ДНК-НВV от 60 до 2000 МЕ/мл (или от 300 до 10000 копий/мл)

Недостаточный ответ на терапию: уровень ДНК-НВV ≥ 2000 МЕ/мл (или ≥ 10000 копий/мл)

АЛГОРИТМ противовирусной терапии детей и подростков с ХГС



Примечание: «РНК -» - РНК вируса не определяется или концентрация вируса снизилась более чем на 2 log (в 100 раз) в сравнении с исходным уровнем.

Ревизия диагноза включает: уточнение генотипа вируса (для генотипов 2, 3), исключение стеатоза печени и перекрестного синдрома с аутоиммунным гепатитом.

Немедикаментозное лечение:

Режим щадящий с ограничением физических нагрузок на протяжении всего заболевания. Степень ограничений в двигательном режиме зависит от активности заболевания. Стационарный режим: палатный, полупостельный и постельный.

Диета - стол № 5 по Певзнеру с индивидуальными модификациями: в острый период ХВГ назначается диета 5а, в период ремиссии – диета 5 (прил. 1).

Диета 7б (бессолевая диета с нормальным содержанием белка) назначается больным с отечно-асцитическим синдромом.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств-1)

Медикаментозное лечение:

Патогенетическая и симптоматическая терапия

- Дезинтоксикационная терапия. Инфузионная терапия применяется преимущественно на высоте интоксикации. Применяются внутривенные капельные инфузии 5-10% раствора глюкозы, 0,9% раствора NaCl, препараты янтарной кислоты;
- Гепатопротекторы: растительного происхождения при уровне АлАТ<2 норм и химического происхождения - при уровне АлАТ>2 норм (прил.2);
- Средства, нормализующие деятельность желудочно-кишечного тракта (ферментные препараты, пре-, пробиотики, энтеросорбенты);
- Препараты, влияющие на функциональную активность гепатоцитов: (поливитамины, антиоксиданты);
- Желчегонные препараты (по показаниям холеретики, холекинетики);
- Препараты урсодезоксихолевой кислоты (при холестазах);
- Спазмолитические препараты (для улучшения оттока желчи);
- Ингибиторы протеолиза;
- Препараты для улучшающие метаболические процессы;
- Гемостатические препараты;
- Препараты пренерального питания (альбумин, аминокислоты);
- Препараты для коррекции КЩС;
- Вит Д и их аналоги;
- Глюкокортикостероиды. Показанием к назначению ГКС является наличие аутоиммунного компонента: ANA (+), SMA (+), SLA (+).

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств-1)

Этиотропная терапия.

Противовирусные препараты для лечения хронических вирусных гепатитов назначаются комиссионно после уточняющего обследования.

Этиотропная терапия в течении 4-12-24-48 недель, по показаниям, базирующихся на комбинации трех показателей, определяющих прогрессирование заболевания:

- уровень вирусной нагрузки $>10^5$ копий/мл
- сывороточная активность АЛАТ $> 1,5-2$ норм
- морфологически установленная степень активности.

Препараты ИФН – связываются с рецепторами мембраны инфицированных клеток, блокируя дальнейшее проникновение вируса и индуцируют продукцию противовирусных протеинов, подавляющих репликацию вируса. Могут применяться как натуральные ИФН, так и рекомбинантные. Обладают большим спектром побочных эффектов (аутоиммунные процессы, нейтро- и тромбоцитопения, депрессия, гриппоподобные явления, анорексия, выпадение волос).

В педиатрической практике лучше использовать **Виферон** (сочетание ИФН- α с мембраностабилизаторами), т.к. выпускается в ректальных суппозиториях, что делает его удобным для применения у детей.

- Интерферон альфа-ИФН-2b **Виферон** - дозы для детей: 100000-150000МЕ/кг 2 раза в сутки через 12 ч первые 10 сут ежедневно, далее 3 раза в неделю в течение 24-48 недель.

1А	До 3-х летнего возраста возможно использование лишь интерферона- альфа -2 β в свечах (ректальных суппозиториях) ¹⁷
-----------	---

Человеческие генноинженерные:

- Интерферон альфа-2b (**интрон А** и аналоги) – средние дозы 3 МЕ/м² поверхности тела, вводится п/к, в/м 3 раза в неделю.
- Интерферон альфа-2a (**роферон** и аналоги) – средние дозы 3 МЕ/м² поверхности тела, вводится п/к, в/м 3 раза в неделю.

Пегилированный интерферон альфа-2b (ПЕГ-Интрон- детям в массе свыше 20 кг) – доза 60 мкг/м² поверхности тела (1,5 мкг/кг), вводится п/к 1 раз в неделю.

2В	Проводится для выявления противопоказаний к проведению ПВТ с использованием препаратов ИФН-а (альфа-2a альфа-2b). Оптимальным возрастом пациентов является возраст 7-12 лет, вес ребенка более 20 кг ²⁴
-----------	--

Индукторы ИФН (циклоферон, протекфлазид) – характеризуются низкой токсичностью и отсутствием побочных эффектов в отличие от препаратов ИФН.

- **Циклоферон** дозируется из расчета 6-10 мг/кг в сутки в/м, per os 1 раз в сутки через 48-72 часа, длительность курса – 2 месяца при ХГВ и ХГС.
- **Протекфлазид** – применяется в виде капель нанесенных на кусочек сахара или хлеба за час до еды или после еды. Детям до года жизни протекфлазид назначается по 1-2 капле в сутки. От 2 до 6 лет – по 4-8 капель в сутки. От 7 до 12 лет – по 8-14 капель в сутки и после 12 лет – от 14 до 20 капель. Длительность применения препарата зависит от выраженности активности патологического процесса в печени (в течение 6-12 мес).

Аналоги нуклеот(з)идов

1. **Рибавирин** (ребетол) – для лечения HCV, 15мг/кг в сутки, внутрь, ежедневно утром и вечером после еды. Длительность терапии: при генотипе HCV 1 и 4 – 48 недель, при 2 и 3 – 24 недели.
2. **Энтекавир** (бараклюд) - для лечения HBV у детей старше 2 лет в дозе 0,015мг/кг.
3. **Тенофовир** (тенофовира алафенамида fumarата) – для лечения HBV у детей старше 12 лет в дозе 25мг/сут.

Таблица 9.

Дозирование противовирусных препаратов у детей и подростков

Препарат	Группа больных	Дозировка
ETV (Entekavir Entekavir)	Вес <30кг	0,015 мг/кг один раз в день (максимум 0,5мг в день)
TDV (<i>Tenofovir disoproxil fumarate</i>)	Вес >30кг	0,5 мг/сут.
	Возраст >12 лет	300мг/сут.
TAF (<i>Tenofovir alafenamide</i>)	Возраст >12 лет	25 мг/сут.

1A	Энтекавир (ETV) или тенофовира алафенамида fumarата (TAF) рекомендуются детям (ETV для больных в возрасте двух лет и старше) или подросткам (TAF для больных в возрасте 12 лет и старше в качестве альтернативной схемы) которым показана противовирусная терапия ⁴
-----------	--

Таблица 10.

Дозировка софосбувира/ледипасвира в зависимости от веса для детей в возрасте ≥ 3 лет

Масса тела	Разовая суточная доза софосбувира/ледипасвира
< 17 кг	33,75 мг/150мг
От 17 до < 35 кг	45мг/200мг
≥ 35 кг	90мг/400 мг/сут.

1A	Детям старше 12 лет, инфицированным 1, 3, 4, 5 или 6 генотипом вируса назначение комбинированного препарата софосбувир+ледипасвир. Рекомендуемая доза препарата составляет 490 мг (одна таблетка содержит софосбувир 400,0 мг и ледипасвир 90,0 мг) один раз в сутки во время еды. Рекомендованный режим и продолжительность лечения препаратом: пациентам, инфицированным 1, 4, 5, 6 генотипами, препарат назначается курсом 12 недель. Для пациентов с 1 генотипом, не получавших ранее противовирусную терапию и без цирроза печени, длительность лечения может быть сокращена до 8 недель ²⁷
-----------	---

Таблица 11.

Дозирование комбинации софосбувир/велпатасвир с фиксированной дозой в зависимости от веса у детей в возрасте ≥ 3 лет

Масса тела	Разовая суточная доза софосбувир/велпатасвир
< 17 кг	150 мг/37,5мг
От 17 до < 30 кг	200 мг/50мг
≥ 30 кг	400мг/100 мг/сут.

1А	Детям старше 12 лет с массой тела не менее 30 кг, инфицированным 1, 2, 3, 4, 5 или 6 генотипом вируса назначение комбинированного препарата софосбувир+велпатасвир. Рекомендуемая доза препарата составляет 500 мг (одна таблетка содержит софосбувир 400,0 мг и велпатасвира 100,0 мг) один раз в сутки независимо от приема пищи. Рекомендованный режим и продолжительность лечения препаратом: пациентам, инфицированным 1, 2, 3, 4, 5 и 6 генотипами без цирроза печени и с компенсированным циррозом, препарат назначается курсом 12 недель ²⁸
-----------	--

Таблица 12.

Дозировка пибрентасвира/глекапревира в зависимости от веса для детей в возрасте ≥ 3 лет

Масса тела	Разовая суточная доза пибрентасвира/глекапревира
< 20 кг	33,75 мг/150мг
> 20 кг до < 30 кг	45мг/200мг
> 30 кг до < 45 кг	45мг/200мг
≥ 45 кг или 12 лет и старше	90мг/400 мг/сут

1А	Детям старше 12 лет вне зависимости от генотипа HCV назначение пангенотипного препарата пибрентасвир+глекапревир. Рекомендуемая доза препарата составляет 300мг/120 мг (три таблетки по 100 мг/40 мг) один раз в сутки во время еды. Для пациентов, не получавших ранее противовирусную терапию, длительность лечения составляет 8 недель ²⁹
-----------	---

Мониторинг эффективности противовирусного лечения:

Клиническая ремиссия; биохимическая ремиссия, вирусологическая ремиссия, по рекомендациям «EUROHEP» (1996): полная ремиссия; стойкая биохимическая ремиссия; стойкая полная ремиссия; отсутствие эффекта лечения; рецидив заболевания.

- биохимические показатели крови каждые 1-3 мес в течение первых 6 мес лечения, затем каждые 6 мес;

- общий анализ крови 1 раз в 2 недели в первый месяц лечения, затем ежемесячно;
- серологические показатели 1 раз в 3 мес, затем 1 раз в 6-12 мес;
- В случаях обнаружения вирусной ДНК или РНК через 3 месяца после начала лечения продолжать указанную схему лечения не целесообразно! В таких случаях применяют увеличение дозы α -ИФН и изменение режима, сочетание их с препаратами других механизмов действия.

Критерии эффективности лечения:

- **Биохимические** – из всех тестов наиболее информативно определение уровня АлАТ, в ходе лечения активность АлАТ должна определяться на протяжении всего курса и еще 6 мес. после отмены, а затем 1 раз каждые 3-6 мес. на протяжении 36 месяцев.

Биохимическая ремиссия в конце лечения предполагает нормализацию уровней печеночных ферментов сразу после окончания курса терапии;

Полная ремиссия – нормализация уровней АсАТ и АлАТ и исчезновение РНК/ ДНК вируса сразу после лечения;

Стабильная биохимическая ремиссия – сохранение нормального значения трансаминаз через 6 мес. и более после прекращения терапии;

Стабильная полная ремиссия - сохранение нормального уровней АлАТ и АсАТ и отсутствие РНК/ДНК вируса через 6 мес. после лечения. В случае достижения стабильной полной ремиссии рекомендуется продолжать наблюдать за больным в течение не менее 2х лет с периодичностью 1 раз в полгода.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств-2)

- **Вирусологические** - определение РНК/ДНК вируса методом ПЦР.

быстрый вирусологический ответ (БВО): определение менее <50 МЕ/мл копий вируса через 4 недели лечения;

ранний вирусологический ответ (РВО): снижение уровня виремии более чем на 2 log₁₀ от исходного значения через 12 недель лечения;

ответ в конце лечения: отсутствие РНК/ДНК вируса на момент завершения лечения;

устойчивый вирусологический ответ (УВО): отсутствие РНК ВГС через 24 недели после завершения лечения;

рецидив: отсутствие виремии во время и/или на момент завершения лечения, однако вирус выявляется после завершения лечения;

отсутствие ответа: определяемая РНК/ ДНК вируса во время лечения.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств-2)

• **Гистологические** – именно эти параметры являются наиболее информативными для оценки эффективности лечения, однако такой подход на практике не всегда можно реализовать, особенно в педиатрии.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств-2)

Таблица 13.

Перечень основных лекарственных средств на стационарном уровне (имеющих 100 % вероятность применения)

Фармакотерапевтическая группа	МНН лекарственного средства	Способ применения	Уровень доказательности
Гепатопротекторы	Silimarin	Таблетки 22,5мг, 35мг №80 1 табл. 3 р/сут.	1А https://www.lvrach.ru/2013/01/15435610?yclid=lp86y3aje224291717
	Glycyrrhizic acid+Phospholipides	флакон 2,5мг №5 > 6 лет - 2,5мг/сут; >12 лет - 5,0 мг/сут. Капсула №50 1 кап. х 3 р/сут.	1А https://cyberleninka.ru/article/n/liv-52-novyy-vzglyad-na-effektivnost-pri-ostryh-i-hronicheskikh-virusnyh-gepatitah-u-detey
	Monoammonium glycyrrhizinate (glycyrrhizic acid), glycine, L-cysteine hydrochloride hydrate (L-cysteine hydrochloride)	Ампула 20мл №10. <10 лет - 10 мл/сут; >10 лет - 20 мл/сут.	1А https://cyberleninka.ru/article/n/liv-52-novyy-vzglyad-na-effektivnost-pri-ostryh-i-hronicheskikh-virusnyh-gepatitah-u-detey
	L-ornitin L-aspartat	Ампула 10мл №10 >12 лет Гранулы 5г. №10 1 саше х 2 р/сут. <i>(по жизненным показаниям)</i>	1А https://cyberleninka.ru/article/n/liv-52-novyy-vzglyad-na-effektivnost-pri-ostryh-i-hronicheskikh-virusnyh-gepatitah-u-detey
	Liv 52 (нет МНН)	Таблетки №100 1 табл. 3 р/сут.	1А https://cyberleninka.ru/article/n/liv-52-novyy-vzglyad-na-effektivnost-pri-ostryh-i-hronicheskikh-virusnyh-gepatitah-u-detey

			gepatitah-u-detey
	S-ademetionine	Флакон 400мг №5. Таблетки 400мг №20. 5-12 мг/кг/сут. >12 лет. <i>(по жизненном показаниям)</i>	1A
Интерфероны	Viferon α-ИНФ-2b	Супп. ректальные 1000000МЕ, 3000000МЕ №10, 100000-150000МЕ/кг 2 раза в сутки через 12 ч первые 10 сут ежедневно, далее 3 раза в неделю в течение 6- 12 месяцев.	1B https://cyberleninka.ru/article/n/interferonoterapiya-pri-hronicheskikh-gepatitah-v-i-s-u-detey/viewer
	Roferon α-ИНФ-2a	1 шпр.-тюб. (0,5 мл), №10. 0,5-1,0мкг/кг 3 раза в неделю в течение 24-48 недель.	2B DOI:10.22627/2072-8107-2017-16-3-32-40
	Pegintron α-ИНФ-2a	Флакон, 50мкг. №1. 0,5-1,0мкг/кг 3 раза в неделю в течение 24-48 недель	2B DOI:10.22627/2072-8107-2017-16-3-32-40
Индукторы эндогенного ИНФ	Meglumini akridonacetatas	Ампула, 125мг/мл 2мл №5. Таблетки, 150мг, №50. 6-10 мг/кг массы тела в/м 1 раз в день №5, далее 3 раза в неделю в течение 3 мес	1B DOI:10.22627/2072-8107-2017-16-3-32-40
	Proteflazide (Comb. Drug)	Флакон 30мл №1. 1 капля на год жизни ребенка в течение 3-6 месяцев.	1B DOI:10.22627/2072-8107-2017-16-3-32-40
Противовирусные препараты прямого действия. Ингибитор протеазы	Ribavirin	Таблетки 200мг №100. 15 мг/кг/сут в течение 6-12 месяцев	1A DOI:10.22627/2072-8107-2017-16-3-32-40
	Entekavir	Таблетки 0,5 мг и 0,1мг№30. 0,015 мг/кг 1 раз/сут в течение 12 месяцев после сероконверсии	1A DOI:10.22627/2072-8107-2017-16-3-32-40
	Tenofovir alafenamide	Таблетки 25 мг №30. >12 лет и >35кг. 25 мг 1р/сут	1A Guidelines for the prevention, diagnosis, care

			and treatment for people with chronic hepatitis B infection (who.int)
	Tenofovir disoproxil fumarate	Таблетки 300 мг №30. >12 лет и >35кг. 8 мг/кг	1A Guidelines for the prevention, diagnosis, care and treatment for people with chronic hepatitis B infection (who.int)
	Ledipasvir/ sofosbuvir	(табл.10)	1A https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9439969
	Sofosbuvir/ velpatasvir	(табл.11)	1A https://journals.lww.com/ajonline/fulltext/2020/07000/epclusa_approved_for_children_with_hepatitis_c.27.
	Glekaprevir/ pibrentasvir	(табл.12)	1A doi: 10.1002/hep.30840
Желчегонные препараты	Ursodezoxiholic acid	Капсулы 250мг №50. Суспензия 250мг/5мл флакон 100мл. 10-15 мг/кг/сут.	1A DOI:10.22627/2072-8107-2017-16-3-32-40

Таблица 14.

Перечень дополнительных лекарственных средств на стационарном уровне (менее 100 % вероятности применения): необходимо указать уровни доказанности

Фармакотерапевтическая группа	МНН лекарственного средства	Способ применения	Уровень доказательности
-------------------------------	-----------------------------	-------------------	-------------------------

Желчегонные препараты	Synarae scomuli foliae extract	Флакон 120мл №1. Таблетки 200мг №60. <12 мес. 5-10 капель; 1-5 лет 10-20 капель; >6 лет 200мг 2-3 р/сут.	1А
	Magnesium sulphate	Пакетик 20мг 5%, 10% <6 лет -2,5-5,0мл 3р/сут; >6 лет 5,0-10,0мл 3р/сут.	1А
	Сбор Ходжиметова	Пакетик 2,5г №10. 1/3 стакана 3р/сут.	1А
Ферментные препараты (панкреатин в микросферической форме)	Pancreatin	Таблетки 2500МЕ №50. Капсулы 10000МЕ №30. 500 липазных единиц/кг в день в течение 10-14 дней.	1А
Пребиотики	Lactulose+ Ligninum hydrolyzatum	Таблетки №50. 1-3 лет – по ½ таблетке; 3-7 лет – по 1 таблетке; 8-12 лет – по 1 таблетке; >12 лет по 2 таблетке 3 р/сут.	1А
Пробиотики	Bifidobacterium bifidum+Escherichia coli	Пакетик 5доз №10. <1 года - 1 доза 2 р/сут; 1-3 лет - 2-5 доз 2 р/сут; > 3 лет - 3-5 доз 2 р/сут.	1А
	Saccharomyces boulardii, Bacillus clausii	Пакетик 5доз №10. <1 года - 1 доза 2 р/сут 1-3 лет - 2-5 доз 2 р/сут, > 3 лет - 3-5 доз 2 р/сут.	1А
	Bifidobacterium+ Lactobacillus+ Streptococcus thermophilus	Пакетик 5доз №10. 1-4 лет - 1-2 саше/сут. 4-12 лет - 2 саше/сут. >12 лет - 3 саше/сут.	1А
	Bifidobacterium bifidum+Escherichia coli+Enterococcus	Пакетик 5доз №10. 3-6 лет по 200 мг (5 мл сусп.) 2 р/сут; >6 лет по 200 мг 3-4 р/сут.	1А
Кишечные сорбенты	Carbo activatus	Таблетки 250мг №30. 3-7 лет 1 табл. 2 р/сут; 7-14 лет 1 табл. 3 р/сут.	1А
	Silicon dioxide colloidal	Флакон 25г №1. <10 кг по 0,5 ч/л; <20 кг по 1 ч/л без горки 1 прием; <30 кг по 1 ч/л с горкой на 1 прием; <40 кг по 2 ч/л с горкой на 1 прием; 2-3 р/сут.	1А
	Lactulose	Флакон 100мл №1. <1 года – 5 мл; < 6 лет – 5-10 мл; 7-14 лет – 10-15 мл.	1А
	Ligninum hydrolyzatum	Таблетки 400мг №50. <1 года – ½ табл.;	1А

		<3 лет – ½-1 табл; <7 лет – 1 табл.; >7 лет – 1–2 табл. 1 р/сут.	
Витаминные препараты	Thiaminum Pyridoxini hydrochloridum Cyanocobalaminum Nicotinamid	Ампула 2,0мл №10. 6-12 лет - 1 мл/сут в/м >12 лет 1-2 мл/сут в/м Таблетки №60. >5 лет по 1 табл./сут.	1А
	Acidi ascorbinici	Ампула 5%-2,0мл №10 0,1мл/кг/сут.	1А
	Retinolum	Драже №50. <1 года 0,5мг (1650МЕ); <6 лет 1мг (3300МЕ); >7 лет 1,5мг (5000МЕ)	1А
	Tocopheroli acetas	Драже №50. 1-2 мг/кг/сутки	1А
Вит D и их аналоги	<i>Holecalciferolum</i>	Флакон 500МЕ 15мл 1000 ед/сут. – профилактическое лечение; 2000-5000 ед/сут. – терапевтические лечение 2-10 капли/сут.	1А
Антиоксиданты	Deproteinized calf blood haemoderivate	Ампула 40мг/мл 2мл, 5мл №5. <5 лет – 40мг/сут; <7 лет – 80мг/сут; >7 лет – 120мг/сут; >12 лет – 200мг/сут. Таблетки 200мг №50. <5 лет – 1/4табл/сут; <7 лет – 1/2табл/сут; >7 лет – 1табл/сут; >12 лет – 1-2табл/сут.	1А
Антигистаминные препараты	I поколение Chloropyramine	Ампула 20мг/мл 1мл №5. 0,1мл/на год жизни/сут. Таблетки 25мг №20. 6.25-12.5мг 2-3 р/сут;	1А
	Quifenadine	<3 лет 5 мг/сут; <7 лет 10мг/сут; >7 лет 15мг/сут; >7 лет 25мг/сут.	
	II поколение Cetirizine Loratadine	Флакон 10мг 20мл. 6-12 мес. - 2,5 мг/сут (5 капель); 1-6 лет - 2,5 мг (5 капель) 2 р/сут.; 6-12 лет - 10 мг (20 капель) 1 р/сут. Таблетки 5мг №10. <6 лет 5 мг/сут; <12 лет 10мг/сут. < 12 лет - 5 мг/сут; > 12 лет - 10 мг/сут.	1А

Ингибиторы протеолиза	Aprotinin	Флакон 10000ед №5. 1000ед/кг/сутки в течение 5-10 дней	1А
Препараты улучшающие метаболические процессы	Levocarnitine	Флакон 300мг/мл 50мл №1. < 1года - 10–15 мг/сут. (10 капель); < 3 лет - 30–50 мг/сут. (10 капель); < 6 лет - 60–90 мг/сут. (1/4 ч/л) > 7–18 лет – 100 мг/сут.	1А
	Thioctic acid	Таблетки 300мг. <7 лет — 0,012 г 2–3 р/сут; >7 лет — 0,012–0,024 г 2–3 р/сут.	1А
Инфузионные препараты	Dextrose 5-10%	Флакон 5%-100мл, 200мл 10%-100мл. 10 мл/кг/сут.	1А
	Natrii chloridum 0,9%	Флакон 100мл, 200мл 10 мл/кг/сут.	1А
	Butanedioic acid + Natrii chloridum+ kalii chloridum+ calcii chloridum+ magnii chloridum+ natrii hydrocarbonas	Флакон 100мл, 200мл. 5-7 мл/кг/сут.	1А
	Dextrose+Natrii chloridum	Флакон 100мл, 200мл 5 мл/кг/сут.	1А
	Comb.drug (magnii chloridum+natrii lactas+ natrii chloridum+kalii chloridum+calcii chloridum+sorbitolum	Флакон 200мл 6-7 мл/кг/сут	1А
	Natrii chloridum+ kalii chloridum+ calcii chloridum+ magnii chloridum+, natrii asetat	Флакон 200мл 5-10 мл/кг/сут.	1А
	Антибактериальные препараты	В-лактамазы расширенного спектра	Сусп. 250мг+62,5мг/5мл 25г 100мл. Табл. 250мг; 500мг №10. Табл. 250+62,5мг №20; Табл. 500+125мг №14 Флакон 0,5г; 1,0г №1 50-70-100мг/кг/сут.
Цефалоспорины		Табл. 250мг; 500мг №10. Флакон 0,5г; 1,0г №1 50-70-100мг/кг/сут.	1В
Макролиды		Табл. 250мг; 500мг №10. 50-70мг/кг/сут.	1В
Сульфаниламиды		Сусп. 240мг 100мл Таблеки 240мг №20.	1В

		50-70 мг/кг/сут.	
Препараты для коррекции КЩС	Kalii asperginas +Magnii asperginas	Таблетки №50. <6 мес – 0,1-0,2 мл/сут; <12 мес – 0,2-0,5 мл/сут; <3 лет 0,5-1,0 мл/сут; <6 лет – 1,5-2,0 мл/сут; <12 лет – 2-3 мл/сут.	1B
	Potassium chloridum 4%	Флакон 4%-10мл №1. 0,1г чистого вещества на 1 кг массы тела в сутки.	1B
Препараты парентерального питания	Aminol	Флакон 100мл 200мл 2 мл/кг/сут.	1B
	Aminoplasmal Нера	Флакон 500мл №1. 5-7 мл/кг/сут.	1B
	Human albumin	Флакон 10%-100мл №1; 20%-50мл №1. 3,0мл/кг/сутки	1B
Гемостатические препараты	Menadione	Флакон 10мг/мл №5. Таблетки 15мг №30. Новорожденные - 4мг/сут; <1 года - 2-5 мг/сут; <2-х лет - 6 мг/сут; 3-4 лет - 8 мг/сут; 5-9 лет - 10 мг/сут; <14 лет - 15 мг/сут.	1B
	Aminocaproic acid	Флакон 5%-100мл №1. 1,0-1,5 мл/кг/сут.	1B
	Etamsylate	Ампула 125мг/мл 2мл №10. 0,1 мл/кг/сут.	1B
Спазмолитические препараты	Drotaverinum	Таблетки №50. <6 лет - 40-120 мг/сут; >6 лет - 80-200 мг/сут.	1A
	Platyphylline	Ампула 1,0мл №10. новорожденные и грудные — 0,035 мг/кг (0,0175 мл/кг); 1-5 лет — 0,03 мг/кг (0,015 мл/кг); 6-10 лет — 0,025 мг/кг (0,0125 мл/кг); 11-14 лет — 0,02 мг/кг (0,01 мл/кг).	1A
	Mebeverine	Капсула 100мг, 200мг №30. >10 лет - 100-200 мг/сут.	1A
	Trimebutine	Таблетки 50мг, 100мг №30. 3-5 лет -25-50 мг/сут; 5-12 лет – 50-100 мг/сут.	1B
	Aminophylline	Ампула 2.4%-5,0мл №5. 2-3 мг/кг	1B
	Глюкокортикоиды	Prednisolonum	Таблетки 5мг №100. 1-5мг/кг/сутки.
Dexamethasolonum		Ампула 4мг/мл 1 мл №25. 0,02-0,3 мг/кг/сут.	1A

Хирургическое вмешательство: При необходимости биопсия печени

Детям с ХВГ проведение биопсии печени лапароскопическим методом не рекомендуется, так как инвазивное вмешательство влечет за собой риски кровотечения, гематомы и др. Биопсия печени должна быть резервным методом диагностики, при выполнении которой меняется тактика лечения врача. Для уточнения степени фиброза необходимо опираться на неинвазивные методы диагностики: непрямая эластометрия печени, ультразвуковое обследование печени и перипортальной зоны, компьютерная томография и магниторезонансная томография.

Дальнейшее ведение детей с хроническим вирусным гепатитом.

Дальнейшее обследование проводится для выяснения необходимости противовирусной терапии. Активность патологического процесса оценивается по уровню АЛТ, АсАТ, по данным ультразвукового исследования печени и биопсии, селезенки.

Индикаторы эффективности лечения:

- Нормализация АЛТ;
- Подавление репликации HBV/HCV;
- Клиренс или сероконверсия HBeAg;
- Клиренс или сероконверсия HBsAg;
- Уменьшение степени фиброза;
- Улучшение качества жизни больного ребенка.

Список использованных источников:

1. Учайкин В.Ф., Шамшева О.В. Инфекционные болезни у детей // Учебник 3-е издание.- 2022. ISBN978-5-9704-7032-9. <https://www.troykaonline.com>Infektsionnoybolezni>
2. Вольнец Г.В., Панфилова В.Н. Хронический вирусный гепатит В у детей и подростков: современный взгляд на проблему // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2020. Т. 65, № 4. С. 47–60. <https://cyberleninka.ru/article/n/hronicheskiy-virusnyy-gepatit-v-u-detey-i-podrostkov-sovremennyy-vzglyad-na-problemu/viewer>
3. World Health Organization. Гепатит В. Информационный бюллетень ВОЗ [Electronic resource]. 2015. № July. P.166. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en.> (accessed: 19.06.2015).
4. Всемирная организация здравоохранения. *Глобальный доклад о гепатите, 2017 г.* [по состоянию на 9 января 2022 г.]. [https://www.who.int/publications/i/item/global-hepatitis-report-2017.](https://www.who.int/publications/i/item/global-hepatitis-report-2017)
5. World Health Organization. Гепатит В. Информационный бюллетень ВОЗ [Electronic resource]. 2020. № July. P. 1–8. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en.> (accessed: 19.06.2021).
6. Шамшева О.В. и др. Парентеральные вирусные гепатиты у детей: учебное пособие // Москва: РНИМУ им. Н.И. Пирогова, 2021. 108с. [https://rsmu.ru/fileadmin/templates/DOC/Faculties/PF/Child_inf_diseases/Parenteralnye_virusnye_gepatity_u_detey_01.](https://rsmu.ru/fileadmin/templates/DOC/Faculties/PF/Child_inf_diseases/Parenteralnye_virusnye_gepatity_u_detey_01)
7. Приказ № 542, от 27 августа 2018 года «Об усовершенствовании мер диагностики, лечения и профилактики вирусных гепатитов в Республике Узбекистан», 2018. <https://riv.uz/deyatelnost/dokumenty/387.htm>
8. Клинический протокол диагностики и лечения хронический вирусный гепатит В у детей. / Казахстан.-2023г. https://online.zakon.kz/Document/?doc_id=34599094

9. Клинический протокол диагностики и лечения хронический вирусный гепатит С у детей. / Казахстан.-2023г. https://online.zakon.kz/Document/?doc_id=36719425
10. Клинические рекомендации Евро-азиатские общество по инфекционным болезням «Хронический гепатит В у детей» /Санкт-Петербург.-2023г. <https://ipoeasid.ru/wp-content/uploads/2023/03/HG-V-u-detej>.
11. Клинические рекомендации Евро-азиатские общество по инфекционным болезням «Хронический гепатит С у детей» /Санкт-Петербург.-2023г. <https://ipoeasid.ru/wp-content/uploads/2023/03/HG-C-u-detej>.
12. Международный конгресс гастроэнтерологов. Лос-Анджелес. 1994.
13. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection | Elsevier Enhanced Reader [Electronic resource]. URL: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S016882781730185X?token=996B34855DDD70609EE7ADCF455D71735A969FF633F937EFF23051F7A4C119D59EE8800F7057DC95F9265AE3DF0D13FC&originRegion=eu-west-1&originCreation=20210617135011> (accessed: 17.06.2021).
14. Бабаян М.Л., Хавкин А.И. Гепатопротекторная терапия при заболеваниях печени у детей. <https://www.lvrach.ru/2013/01/15435610?ysclid=lp86y3aje224291717>.
15. Учайкин В.Ф., Чередниченко Т.В., Чаплыгина Г.В., Писарев А.Г. Лив. 52 - новый взгляд на эффективность при острых и хронических вирусных гепатитах у детей // Детские инфекции. 2003. №3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/liv-52-novyuy-vzglyad-na-effektivnost-pri-ostryh-i-hronicheskikh-virusnyh-gepatitah-u-detej>.
16. Шавази Н.М., Рустамов М.Р., Хамраев Х.Т. Эффективность препарата Ливерин при лечении хронического гепатита В у детей // International scientific review. 2019. №LXV. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/effektivnost-preparata-liverin-pri-lechenii-hronicheskogo-gepatita-b-u-detej>.
17. Чуелов С.Б., Россина А.Л., В.Ф.Учайкин Этиотропная терапия вирусных гепатитах. //Детские инфекции, М.-2017.-№3.-С.32-40. <https://core.ac.uk/download/235718418>.
18. Ивлева С.А., Дворяковский И.В., Смирнов И.Е. Современные неинвазивные методы диагностики фиброза печени у детей. Российский педиатрический журнал. 2017; 20(5): 300-306. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9561-2017-20-5-300-306>.
19. Иноятова Ф.И. Хронический вирусный гепатит С у детей. // Ташкент: Изд. «Шарк», 2009.- 415с.
20. Классификация хронического гепатита: диагностика, определение степени тяжести и стадии течения. / Desmet V., Gerber M., Hootnagle I. et al. // Р.Ж.Г.Г.К. –1995. – №2. – С.38-45.
21. Состояние физического и нервно-соматического статуса у детей больных хроническим вирусным гепатитом В. / Иноятова Ф.И., Абдумаджидова Ш.У., Иногамова Г.З. и др. // Мет. рек. Т. 2002. -18с.
22. Современные аспекты хронического гепатита В. / Н. Т. Шапиева, Ж. Б. Понежева, В. В. Макашова, Х. Г. Омарова // Лечащий врач -2019.-№ 5.-С. 82-87. <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennye-aspekty-hronicheskogo-gepatita-v>
23. Опыт использования тилорона при вирусных заболеваниях с поражением печени у детей / Р. Ф. Махмутов, А. И. Бобровицкая, Б. А. Безкаравайный, Л. А. Захарова // Методические рекомендации. – Луганск, 2020. – 35 с. DOI:10.22627/2072-8107-2017-16-3-32-40
24. Volynets G.V. et al. Chronic hepatitis C in children in the Russian Federation: a multicenter study. Journal of Hepatology. 2017; V66 (1), 316 – 317.
25. Jonas MM, Squires RH, Rhee SM, Lin CW, Bessho K, Feiterna-Sperling C, Hierro L, Kelly D, Ling SC, Strokova T, Del Valle-Segarra A, Lovell S, Liu W, Ng TI, Porcalla A, Gonzalez YS, Burroughs M, Sokal E. Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Glecaprevir/Pibrentasvir in Adolescents With Chronic Hepatitis C Virus: Part 1 of the DORA Study. Hepatology. 2020 Feb;71(2):456-462. doi: [10.1002/hep.30840](https://doi.org/10.1002/hep.30840).
26. Wirth S, Rosenthal P, Gonzalez-Peralta RP, et al. Sofosbuvir and ribavirin in adolescents 12-17 years old with hepatitis C virus genotype 2 or 3 infection. Hepatology 2017;66:1102–10.
27. Balistreri WF, Murray KF, Rosenthal P, et al. The safety and effectiveness of ledipasvir-sofosbuvir in adolescents 12 to 17 years old with hepatitis C virus genotype 1 infection. Hepatology 2017;66:371–8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9439969>.

28. Aschenbrenner DS. Epclusa Approved For Children With Hepatitis C. Am J Nurs. 2020;120(7):26-27. https://journals.lww.com/ajnonline/fulltext/2020/07000/epclusa_approved_for_children_with_hepatitis_c.27.
29. Cotter TG, Jensen DM. Glecaprevir/pibrentasvir for the treatment of chronic hepatitis C: design, development, and place in therapy. Drug Des Devel Ther. 2019 Jul 29;13:2565-2577. [doi: 10.2147/DDDT.S172512.](https://doi.org/10.2147/DDDT.S172512)

Приложение 1.

Рекомендации по диете больным с вирусным гепатитом

Наименование продуктов и блюд	Диета № 5А (при обострении хронического гепатита)	Диета № 5 (вне обострения хронического гепатита)	Исключить
Хлеб и мучные изделия	Пшеничный хлеб из муки высшего сорта, подсушенный или вчерашний	То же из муки II сорта	Свежий ржаной хлеб, сдобное и сладкое тесто, жареные пирожки
Супы	Вегетарианские супы с протертыми овощами, молочные супы с макаронными изделиями	То же. Разрешается вторичный мясной бульон	Мясные, рыбные и грибные бульоны, окрошки, щи зеленые, бульоны из бобовых
Мясо и птица	Нежирная нежильчатая говядина, кролик, курица без кожи, индейка в отварном виде	То же, нежирная баранина, мясо запеченное после отваривания куском, сосиски молочные	Жирные сорта мяса, утка, гусь. Жареное, тушеное мясо, мозги, печень, почки, колбаса, консервы.
Рыба	Только нежирная, отварная, паровая	То же. Разрешается икра	Жирная, тушеная, соленая, жареная, консервы, уха
Молочные продукты	Молоко, свежий, нежирный творог и блюда из него, нежирная сметана	Молоко, кефир, простокваша, неострый сыр	Сливки, жирный творог, острый и соленый сыр
Крупы	Блюда из разных круп, особенно из гречневой и овсяной (протертые)	То же	Бобовые, пшено, рассыпчатые каши. При хроническом гепатите вне обострения только бобовые
Овощи	Картофель, морковь, свекла, цветная капуста в протертом, отварном, паровом виде. Кабачки, тыква, огурцы	То же. Не кислая квашеная капуста, лук после отваривания, салат из свежих овощей с растительным маслом, винегрет, фаршированные овощи	Грибы, бобовые, капуста, репа, редис, редька, щавель, чеснок, лук; соленые квашеные, маринованные овощи
Фрукты, сладости	Арбузы, дыни, гранаты, лимоны, различные фрукты, ягода (кроме кислых) в сыром, вареном, запеченном виде: кисели, желе, муссы, компоты, сухофрукты, мед, сахар, варенье, мармелад, зефир	То же	Шоколад, кремевые изделия, мороженое

Соусы	На овощном и крупяном отваре, молочные с добавлением сметаны	То же	Все пряности
Напитки	Чай с лимоном, молоком, сладкие фруктово-ягодные соки	То же, овощные соки, отвары пшеничных отрубей	Какао, черный кофе, холодные газированные напитки
Жиры	Сливочное масло ограничено, разрешено растительное масло	То же	Свиное, говяжье, баранье сало, кулинарные жиры

Приложение 2.

Гепатопротекторы

Препарат	Механизм действия	Дозировка	Форма выпуска
Эссенциальные фосфолипиды (Фосфоглив, Эссенциале Н и аналоги)	Оказывает нормализующее действие на метаболизм липидов, белков и на дезинтоксикационную функцию печени; восстанавливает и сохраняет клеточную структуру печени; тормозит образование соединительной ткани в печени.	До 5 лет – ½ капс. х 2 раза в день, 5-10 лет – 1 капс. х 2 раза в день, Старше 10 лет – 1 капс. х 3 раза в день.	Капсулы
Адеметионин (Гептрал)	Оказывает антиоксидантное, опосредованное антихолестатическое (улучшение текучести мембран и сульфурирования токсических желчных кислот), детоксикационное действие, улучшает регенерацию тканей, замедляет фиброз. Обладает антидепрессивной активностью	Детям старше 7 лет – 400 мг 7-10 дней в\в, затем по 1 табл. 1-2 раза в день.	Флаконы, 400 мг, табл. 400 мг
Силимарин (Легалон и аналоги)	Оказывает антиоксидантное и опосредованное, антифибротическое действие, стимулирует синтез белка, нормализует обмен фосфолипидов.	До 3 лет – 35 мг х 2 раза в день, 3-10 лет – 35-70 мг х 2 раза в день, Старше 10 лет – 70 мг х 3 раза в день.	Драже 35 мг, 70 мг, капсулы 140 мг
Урсодезоксиолевая кислота (Урсофальк Урсосан)	Гепатопротектор. Снижает насыщенность желчи холестерином, повышает его растворимость в желчи, увеличивает содержание в ней желчных кислот. Оказывает холеретическое, антиапоптотическое и опосредованное антифибротическое действие.	10 мг/кг массы тела 1 раз в день перед сном.	Капсулы 250 мг
Гепабене	Оказывает антиоксидантное, мембраностабилизирующее, антитоксическое действие, обладает анальгетическим и спазмолитическим	До 5 лет – ½ капс. х 2 раза в день, 5-10 лет – 1 капс. х 2 раза в день,	Капсулы

	свойствами. Нормализует секрецию и отток желчи.	Старше 10 лет – 1 капс. х 3 раза в день.	
Гепатофальк	Оказывает антиоксидантное, мембраностабилизирующее, антитоксическое действие. Обладает анальгезирующим, спазмолитическим, желчегонным, противовоспалительным действием, бактерицидной и бактериостатической активностью.	До 5 лет – ½ капс. х 2 раза в день, 5-10 лет – 1 капс. х 2 раза в день, Старше 10 лет – 1 капс. х 3 раза в день.	Капсулы
Экстракт листьев артишока (Хофитол)	Обладает гепатопротективным, противовоспалительным, холеспазмолитическим, холеретическим, антиоксидантным действием, нормализует жировой обмен.	1 капля на год жизни 2 раза в день через час после еды	Флаконы, 100 мл

**НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ
МЕДИЦИНСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА ПО
НОЗОЛОГИИ
«ХРОНИЧЕСКИЕ ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ
У ДЕТЕЙ»**

2. Основная часть

Введение

Проблема хронических заболеваний печени вирусной этиологии обусловлена широкой распространенностью (от 3% до 47% в зависимости от географических зон мира), поражением наиболее подверженных к хронизации заболевания групп населения – детской популяции (до 95%), высокой стоимостью и ограниченной эффективностью лечения, а также прогнозируемым в ближайшие 20 лет значительным ростом прогрессирующих форм течения с формированием цирроза (30-70%) и рака печени (5-42%), ведущих к снижению качества жизни больных, ранней инвалидизации и, летальным исходам (2,7-5,4% всех случаев детской смертности)

<https://www.troykaonline.com>Infektsionnoybolezni>.

В 15-20% случаях больные дети с тяжелыми формами ХВГ подлежат трансплантации печени, но в силу ряда причин (социальных и медико-биологических) данный метод нельзя признать удовлетворительным, так как в 80% случаях развивается реинфекция и 38,4% случаев требуют ретрансплантации, что значительно снижает выживаемость больных <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1009799>. Из-за ограничения применения большинства противовирусных препаратов у детей, возможных негативных последствий в виде вирусологической изменчивости – мутаций вирусов (HBV, HCV, HDV) и низкой толерантности иммунной системы, также нельзя признать удовлетворительным достижения в эффективности лечения ХВГ, где реактивация патологического процесса на фоне противовирусной терапии может достигать до 90% https://rsmu.ru/fileadmin/templates/DOC/Faculties/PF/Child_inf_diseases/Parenteralnye_virusnye_gepatity_u_detei_01.

Все эти факты наталкивают нас на разработку новых методов диагностики, лечения и профилактики ХВГ для решения вышеизложенных проблем с целью улучшения качества оказания специализированной помощи и медицинских услуг больным детям.

Определение:

Хронический вирусный гепатит – хроническое диффузное заболевание печени, обусловленное персистенцией гепатотропных (В, С, Д, G, TTV) вирусов воспалительно-дегенеративного генеза, с наличием морфологических признаков воспаления, некроза, дистрофии, фиброза гепатоцитов при сохраненной дольковой структуры печени, протекающее не менее 6 месяцев <https://www.natap.org/2022/HBV/Hepatology2018TerraultUpdateonpreventionandiagnosisandtreatment%20ofchronichepatitisBAASLD2018hepatitis>

Клиническая классификация. В основу Лос-Анджелесской классификации (1994 год) хронических гепатитов положены нижеследующие критерии:

По этиологии

- Хронический вирусный гепатит В без дельта-агента (В 18.1)
- Хронический вирусный гепатит В с дельта-агентом (В 18.0)
- Хронический вирусный гепатит С (В18.2)
- Другой хронический вирусный гепатит (В 18.8)
- Хронический вирусный гепатит неуточненный (В18.9)

По стадиям патологического процесса при естественном течении HBV-инфекции (выделяют 5 фаз):

- HBeAg – положительная хроническая HBV-инфекция
- HBeAg – положительный хронический гепатит В
- HBeAg – негативная хроническая HBV-инфекция
- HBeAg – негативный хронический гепатит В
- HBsAg – негативная HBV-инфекция (окультный гепатит В)

Данная классификация принята в 2017 г. Европейской ассоциацией по изучению печени (EASL), поскольку ранее использовавшиеся названия фаз не подтверждены иммунологическими данными и не являются определяющими в решении вопроса о показаниях к противовирусной терапии. Предложенная новая формулировка диагноза основана на описании двух основных характеристик хронизации: инфекция/гепатит.

Таблица 1.

Классификация фаз патологического процесса у больных с хронической HBV-инфекцией

Маркеры	Фазы процесса / прежнее название фазы				
	HBeAg – положительная хроническая HBV-инфекция/иммунотолерантная фаза	HBeAg – положительный хронический гепатит В /фаза иммунной реактивности	HBeAg – негативная хроническая HBV-инфекция /неактивного носительства	HBeAg – негативный хронический гепатит В/фаза реактивации	HBsAg – негативная латентная (окультный ГВ)
HBeAg	+	+	-	-	-
HBeAb	-	-	+	+	-
ДНК-HBV	+++	++	+	++	-
АлАТ	N	>N	N	>N	N/>N
HBsAg/ HBsAb	+/-	+/-	+/-	+/-	-/±
HBcAb	+	+	+	+	+

По степени активности - определяется на основании клинических, биохимических, вирусологических, инструментальных и морфологических данных:

- Минимальная
- Умеренная
- Выраженная

По стадии хронического гепатита

- 0 - фиброз отсутствует
- 1 - слабо выраженный перипортальный фиброз
- 2 - умеренно выраженный фиброз с порто-портальными септами

- 3 - выраженный фиброз с порто-центрными септами
- 4 - цирроз печени

Оценка степени фиброза проводится по результатам исследования морфологического материала. В последние годы степень фиброза можно оценить по результатам неинвазивным методом - эластометрией печени (ультразвуковой или магнитно-резонансной) и комплекса лабораторных параметров.

По фазе вирусной активности

- *Репликативная* (при обнаружении DNA-HBV, RNA-HCV, RNA-HDV), *Нерепликативная* при их отсутствии («неактивная» – для ХГС; «интегративная» – для ХГВ).

- **Степень вирусной нагрузки:**

Низкая – 2×10^5 - 10^6 копий/мл

Умеренная – 10^6 - 5×10^6 копий/мл

Высокая – 5×10^6 – $2,5 \times 10^7$ копий/мл

Очень высокая – $> 2,5 \times 10^7$ копий/мл

- **Генотип:** HCV (1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 4 и др.); HBV – (A,B,C,D,E,F,G и H); HDV (I,II,III).

Определение генотипа является обязательным исследованием, поскольку определяет тактику терапии.

- **Штамм HBV** («дикий» HBeAg-позитивный или «мутантный» HBeAg-негативный).

- **Субтипы HCV:** 1a, 1b и 1c; 2a, 2b, 2c и 2d; 3a, 3b, 3c, 3d, 3e и 3f; 4a, 4b, 4c, 4d, 4e, 4f, 4h, 4i и 4j; 5a; 6a.

- **Субтипы HDV:** 1a, 1b, 1c; 2a, 2b; 3.

3. Методы, подходы, процедуры диагностики и лечения

ПЛАЗМАФЕРЕЗ - это терапевтическое вмешательство, которое включает экстракорпоральное удаление, возврат или замену плазмы крови или ее компонентов.

Цель - удаление aberrantных белков (отклоняющиеся от нормальных) или антител с целью предотвращения их накопления в организме и способности их атаковать определенные системы организма.

Противопоказания.

Абсолютные:

- Отсутствие доступа к центральной линии или периферийным линиям большого диаметра;
- Гемодинамическая нестабильность или септицемия;
- Известная аллергия на свежемороженную плазму или замещающий коллоид/альбумин;
- Известная аллергия на гепарин;
- Язвенная болезнь желудка.

Относительные:

- Гипокальциемия (ограничивает применение цитрата в качестве антикоагулянта во время процедуры);
- Ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), использованный за последние 24 часа;

Показания. Основными показаниями к лечебному плазмаферезу являются выраженные иммунные нарушения, метаболические расстройства, тяжелое и прогрессирующее течение заболевания, побочные действия или осложнения, а также неэффективность стандартной терапии:

- острые гепатиты с опасным для жизни выраженным повышением уровня билирубина, механическая желтуха;
- хронические вирусные гепатиты, выраженной степени активности;
- хронические диффузные заболевания печени;
- цирроз печени в начальной стадии;
- печеночная недостаточность (с учетом критериев ACLF) <https://elibrary.ru/item>
- печеночная энцефалопатия;
- аутоиммунный гепатит (хроническая активная форма);
- Болезнь Вильсона (молниеносная);
- Трансплантация печени: Десенсибилизация.

Требования к специалисту, проводящему плазмаферез.

Процедуру проводит врач-гепатолог после специальной профессиональной подготовки. Рекомендуется внимательно следить за жизненными показателями пациента на протяжении всей процедуры, чтобы оценить потерю объема, гипокальциемию и осложнения переливания свежзамороженной плазмы. Обеспечение качества и безопасности проводимой процедуры.

Перечень основных и дополнительных диагностических мероприятий в подготовке к плазмаферезу:

Плазмаферез занимает не более одного - двух часов в зависимости от метода и объема очищаемой крови. Специальной подготовки пациента не требуется, но необходимо выполнить минимум лабораторных исследований для исключения противопоказаний – это клинический анализ крови, коагулограмма (МНО, АЧТВ, фибриноген, протромбин, D-димер), биохимический анализ крови (АлАТ, АсАТ, общий и прямой билирубин, общий белок и альбумин, кальций, креатинин, мочевины), группа крови и резус-принадлежность.

Требования к проведению плазмафереза:

Обеспечение проведения этапов плазмафереза с использованием оборудования на основе центрифуги:

1. Первоначально отбрасывается около 3–5 мл крови из центрального венозного катетера.
2. После взятия исходных образцов на полную гемограмму, содержание кальция и фибриногена его промывают 5–10 мл гепаринизированного физиологического раствора.
3. Теперь двухпросветный катетер подсоединен к трубке аппарата, чтобы начать процедуру заполнения.

4. Аппарат рассчитывает общий объем тела (TBV) и эффективный объем плазмы (который равен $TBV \times (1 - \text{гематокрит})$) пациента на основе введенных оператором роста и веса.

5. Продукт-заменитель, который будет использоваться, и его желаемый объем (40–60 мл/кг) определяются врачом и вводятся в машину, на основе чего рассчитывается скорость центрифуги.

6. Отделенная плазма выбрасывается аппаратом, а эритроциты возвращаются обратно пациенту вместе с замещающей жидкостью.

7. После процедуры трубки подключают к гепаринизированному физиологическому раствору и начинают реинфузию.

8. Постплазмаферезную кровь на фибриноген и кальций сдают повторно и промывают просветы центральных венозных катетеров.

Требования к подготовке пациента:

Специальной подготовки пациента к плазмаферезу не требуется. Однако при установке центральной линии может потребоваться местный анестетик. Для этой цели обычно используют инъекции 2% лидокаина. У педиатрических пациентов для контроля боли и тревоги можно рассмотреть возможность применения седации опиоидами и бензодиазепинами.

Пациент располагается на спине для проведения плазмафереза;

Положение, особенно шеи, может быть изменено в зависимости от расположения центрального венозного доступа, чтобы поддерживать адекватный кровоток на протяжении всей процедуры.

Индикаторы эффективности процедуры или вмешательства:

Стабилизация патологического процесса.

ГЕМОСОРБЦИЯ — это метод экстракорпоральной гемокоррекции, основанный на перфузии цельной крови через специальный сорбент (неселективный, селективный).

Цель - выведение из крови пациента патогенных веществ эндогенной и экзогенной природы с целью предотвращения их накопления в организме.

Противопоказания.

- пониженное давление;
- частые и обильные кровотечения;
- плохая свертываемость крови;
- сердечная или легочная недостаточность в стадии обострения;
- недостаточное количество объема крови для хорошей циркуляции;
- нарушения гемодинамического характера;
- цирроз печени (стадия декомпенсация, класс С по Чайлд-Пью).

Показания.

- хроническая и острая печеночная недостаточность (с учетом критериев ACLF) <https://elibrary.ru>item>
- токсическое поражение печени (при [механической желтухе](#), при разрушении печени противоопухолевыми препаратами);

- передозировка или избыточный эффект действия лекарственных препаратов (гормонов);
- значительное повышение вязкости крови (подъем уровня атерогенных липопротеидов, неудача при применении непрямых антикоагулянтов) и увеличении риска тромбозов;
- длительно существующая инсулинорезистентность у пациентов с сопутствующим сахарным диабетом.

Требования к специалисту, проводящему гемосорбцию.

Процедуру проводит врач-гепатолог после специальной профессиональной подготовки, в обязательства которого входит обеспечение качества и безопасности проводимой процедуры; выбор эффективной терапевтической схемы и разработка реабилитационных мероприятий. Рекомендуется внимательно следить за жизненными показателями пациента на протяжении всей процедуры, чтобы оценить потерю объема, гипокальцемию и осложнения переливания свежезамороженной плазмы.

Перечень основных и дополнительных диагностических мероприятий в подготовке к гемосорбции:

- перкуссия и пальпация печени, снятие ЭКГ;
- обследование психоэмоционального статуса;
- исследование клинического анализа крови с тромбоцитами, биохимии (АлАТ, АсАТ, общий и прямой билирубин, креатинин, мочевины, общий белок, кальций), коагулограмма, группа крови и резус-принадлежность.

Требования к проведению гемосорбции. Экстракорпоральная гемосорбция крови проводится в специально оборудованном стерильном кабинете, где строго соблюдаются все этапы проведения в условиях санэпид.режима:

А) Подготовительный. Проводится комплексное исследование организма пациента.

В) Очистительный. Используется специальная аппаратура. Пациент ложится на кушетку. Вены соединяются с колонкой, внутри которой находится сорбент. Из одной вены кровь проходит по полым трубкам и попадает в колонку. Токсины и другие вредные компоненты остаются на поверхности сорбента. Чистая кровь поступает в организм через другую вену. Процесс перекачки осуществляется с помощью специального насоса. За один – два часа очищается около 9 литров крови.

С) Заключительный. Врач наблюдает за состоянием пациента. Контролирует уровень давления, пульса, дыхания. При необходимости назначает лекарственные препараты.

Требования к подготовке пациента. Пациент укладывается на удобную кушетку. Дальнейшие действия:

- антисептическая обработка кожи;
- внутривенное введение гепарина (предотвращает образование тромбов);
- в локтевую вену устанавливается игла, подключенная к системе переливания.

Индикаторы эффективности процедуры или вмешательства.

Стабилизация патологического процесса.

БИОПСИЯ ПЕЧЕНИ (БП) – морфологический метод, в ходе которого извлекается фрагмент печеночной ткани с целью изучения структуры органа и характера его повреждений. Данный метод относится к инвазивным процедурам.

Наш многолетний опыт (с 1981г.) в детской гепатологической практике, свидетельствует о том, что БП сопряжена с неизбежностью повреждения магистральных внутрипеченочных сосудов со следствием серьезных осложнений в виде кровотечений, подкапсульной гематомы, желчного перитонита, и т.д. вплоть до летальных исходов (0,13%-0,33% случаев), а также погрешностями при получении материала в контексте с sampling error (несоответствие локального участка ткани тотальному процессу в печени), трактовкой результатов БП с расхождением диагноза в 20-30% случаев, болевым и психогенным синдромом [[https://translated.turbopages.org/proxy_u/en-ru](https://translated.turbopages.org/proxy_u/en-ru;)];].

В настоящее время, в качестве альтернативы БП у детей мы рекомендуем проведение неинвазивного метода - Эластометрии/графики, преимуществом которого является простота, высокая информативность (чувствительность - 92,5-96%, специфичность – 85%), возможность стационарного и амбулаторного мониторинга патологического процесса в печени и удобства проведения скрининговых обследований [<https://cyberleninka.ru/article/n>].

Список использованных источников

1. Учайкин В.Ф., Шамшева О.В. Инфекционные болезни у детей // Учебник 3-е издание.- 2022. ISBN978-5-9704-7032-9. <https://www.troykaonline.com>Infektsionnoybolezni>
2. World Health Organization. Гепатит В. Информационный бюллетень ВОЗ [Electronic resource]. 2020. № July. P. 1–8. URL: (accessed: 19.06.2021) <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en>
3. Rosen H.R. Single-cell transcriptomic analyses of T cells in chronic HCV-infected patients dominated by DAA-induced interferon signaling changes / PLOS PATHOGENS // Published: August 9, 2021. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1009799>.
4. Шамшева О.В. и др. Парентеральные вирусные гепатиты у детей: учебное пособие // Москва: РНИМУ им. Н.И. Пирогова, 2021. 108 р. ISBN 978-5-88458-523-2 https://rsmu.ru/fileadmin/templates/DOC/Faculties/PF/Child_inf_diseases/Parenteralnye_virusnye_gepatity_u_detei_01.
5. Norah A Terrault, Anna S F Lok, Brian J McMahon. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B // AASLD, 2018. PMID: 29405329 PMCID: PMC5975958 DOI: 10.1002/hep.29800. <https://www.natap.org/2022/HBV/Hepatology2018TerraultUpdateonpreventiondiagnosisandreatment%20ofchronichepatitisBAASLD2018hepatitis>
6. С.И. Пиманов. Лечение декомпенсированного цирроза печени. Часть III. Острая печеночная недостаточность на фоне хронической / Sergey I. Pimanov // Gastroenterology. Surgery. Intensive care. Consilium Medicum. 2019; 3: 7–10. <https://elibrary.ru>item>

НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ МЕДИЦИНСКОЙ ПРОФИЛАКТИКИ И РЕАБИЛИТАЦИИ ПО НОЗОЛОГИИ «ХРОНИЧЕСКИЕ ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ У ДЕТЕЙ»

2. Основная часть

Введение

Хронические вирусные гепатиты (ХВГ) занимают важное место в структуре заболеваний печени у детей и подростков, в связи с их практически повсеместным

распространением (от 3% до 47% в зависимости от географических зон мира), риском формирования цирроза печени (30-70%) и гепатоцеллюлярного рака (5-42%) и данная патология является одним из причин детской инвалидности и смертности (2,7-5,4% всех случаев детской смертности) [[https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(17\)30185-X/fulltext](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(17)30185-X/fulltext)].

Настоящий клинический протокол является методическим руководством для практических врачей, осуществляющих профилактику и преемственную тактику ведения больных детей и подростков до 18 лет с хронической вирусной патологией печени. Протокол включает в себя комплекс диагностических и лечебно-профилактических мероприятий по осуществлению этапов диспансеризации больных детей с целью предупреждения прогрессирования заболевания, поддержания общесоматического здоровья и улучшения качества жизни.

Определение:

Профилактическая гепатология — это комплекс мер этапной (первичной, вторичной, третичной) профилактики, направленных на предупреждение развития и прогрессирования заболеваний печени, который включает меры, направленные на источник инфекции, разрыв путей семейной и коллективной передачи возбудителя и повышение невосприимчивости населения к вирусу и улучшения течения ХВГ [<https://riv.uz/deyatelnost/dokumenty/387.htm>].

Виды профилактики.

- *Первичная профилактика* - проведение экологического и санитарно-гигиенического скрининга и принятие мер по снижению влияния вредных факторов на организм больных детей с ХВГ (улучшение качества атмосферного воздуха, питьевой воды, структуры и качества питания, условий труда, быта и отдыха, уровня психосоциального стресса и других факторов, влияющих на качество жизни).

- *Вторичная профилактика* - проведение комплекса мероприятий по устранению негативных факторов риска, которые в определенных условиях (снижение иммунного статуса, перенапряжение, адаптационный срыв) могут привести к обострению ХВГ у детей.

- *Третичная профилактика* – проведение комплекса мероприятий по реабилитации тяжелых больных с ограниченными возможностями (инвалидов), утративших возможность полноценной жизнедеятельности.

- *Скрининг* - проведение мероприятий по идентификации скрытых (окультных) форм ХВГ с использованием высокочувствительных "быстрых" тестов, анализов или других процедур у лиц, предположительно имеющих заболевание и/или факторы риска.

3. Методы и процедуры профилактики

Цель профилактики – предупреждение формирования прогрессирующих форм течения, риска развития осложнений и неблагоприятных исходов ХВГ; предотвращение

распространения инфекции, устранение и минимизация влияния факторов риска и, снижение заболеваемости населения.

Первичная профилактика ХВГ включает следующие виды мероприятий:

- Создание постоянно действующей информационно-пропагандистской системы, направленной на повышение уровня знаний всех категорий населения о влиянии негативных факторов на развитие и течение ХВГ и, возможностях их снижения;

- Гигиеническое воспитание и формирование здорового образа жизни;

- Меры по предупреждению развития соматических и психических заболеваний;

- *Специфическая профилактика* – проведение вакцинации против ВГВ и ВГА "контактным" и больным детям в зависимости от инфицирования:

- Всем больным ХВГ (HBV, HCV, HDV) в стадии ремиссии, рекомендуется ввести 2 дозы вакцины против гепатита А с интервалом от 6 до 18 мес.. Проводится строго в условиях медицинского учреждения (СП, ЦРП, ССП, СЭС, центрах вакцинации, РМО);

- *Неспецифическая профилактика* достигается путем:

- активного выявления источников инфекции (обследование лиц, подверженных повышенному риску инфицирования и/или имеющие особую эпидемиологическую значимость);

- профилактики инфицирования вирусами гепатита новорожденных от беременных женщин, являющихся носителями HBsAg, HCV-Ag, HDV-Ag;

- профилактики инфицирования членов семьи реконвалесцентов, вирусоносителей и больных хроническим вирусным гепатитом.

- лимитирования искусственного механизма передачи (переливание крови только по жизненным показаниям, обоснованность инвазивных методов обследования, использование одноразового инструментария, строгое соблюдение режимов стерилизации медицинского инструментария и оборудования, защитных средств медработниками);

- полной эрадикации вируса в ходе лечения детей, больных ОБГ и ХВГ.

Первичная профилактика проводится работниками медицинских учреждений, дошкольных учреждений, школ и махаллинских комитетов.

Скрининг. Факт инфицирования подтверждается методами ИХЛА и/или ИФА: HBsAg (Гепатит В); HCV-Ab (гепатит С – в случаях сомнительных результатов дополнительно проводится иммуноблот). При положительном результате необходимо исследовать весь маркерный спектр, включая ПЦР.

Возможные варианты интерпретации:

Положительный результат: реконвалесценция ОБГ, посттрансфузионная персистенция/инфицирование, циркуляция HCV-Ab у детей, рожденных от HCV-инфицированных матерей;

Отрицательный результат: отсутствие инфицирования вирусом гепатита, первые 4-6 недель инкубационного периода, серонегативный вариант течения ХВГ, результат иммуносупрессивной терапии (АИГ, период посттрансплантации).

Скрининг проводится по необходимости, медицинскими работниками в условиях медицинского учреждения.

Вторичная и третичная профилактика ХВГ включает следующие виды мероприятий:

- *Целевое санитарно-гигиеническое воспитание*, в том числе индивидуальное и групповое консультирование, обучение пациентов и членов их семей знаниям и навыкам, связанным с ХВГ и его осложнениями (пути передачи инфекции, вакцинация ВГА и ВГВ, исключение/коррекция факторов прогрессирования заболевания и др.);

- *Диспансерные медицинские осмотры*, перманентные наблюдения за тяжелыми больными с целью оценки динамики состояния здоровья, течения ХВГ для проведения соответствующих оздоровительных, лечебных и реабилитационных мероприятий;

- *Профилактическое лечение и целевое оздоровление*, в том числе лечебного питания, лечебной физкультуры, медицинского массажа и иных лечебно-профилактических методик оздоровления, санаторно-курортного лечения;

- *Медико-психологическая адаптация* к изменению ситуации в состоянии болезни, формирование правильного восприятия и отношения к изменившимся возможностям и потребностям организма.

- *Сохранение остаточной трудоспособности* и возможности к адаптации в социальной среде.

- Проведение мероприятий Государственного медико-социального характера, направленных на снижение уровня влияния модифицирующих факторов риска и оптимального обеспечения жизнедеятельности больных инвалидов.

Вторичная и третичная профилактика проводится семейным врачом, ВОП в СП, СВП, РМО, гепатологами в стационарных и реабилитационных центрах.

Методы и процедуры диспансеризации (реабилитации)

Цель диспансеризации (реабилитации) – динамическое наблюдение и контроль за течением ХВГ, предупреждение обострения и прогрессирования патологического процесса в печени, превенция развития осложнений и, обеспечение улучшения качества и продолжительности жизни больных детей.

Показания к проведению диспансеризации (реабилитации)

- Стадия обострения хронического вирусного гепатита;
- Стадия ремиссии хронического вирусного гепатита;
- Оккультные формы течения ХВГ;
- Хронические носители HBsAg;
- Осложнения ХВГ (геморрагический синдром, печеночная энцефалопатия);
- Полиорганная недостаточность, индуцированная ХВГ;
- Социальная дезинтеграция больных детей с ХВГ.

[<https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-effektivnosti-meditsinskoy-reabilitatsii-detey-s-hronicheskimi-zabolevaniyami-organov-pischevareniya/viewer>]

[<https://cyberleninka.ru/article/n/algoritm-tipovyh-programm-meditsinskoy-reabilitatsii-detey-s-hronicheskimi-zabolevaniyami-organov-pischevareniya/viewer>].

*Критерии для определения проведения профилактики, этапов и объема реабилитационных процедур (диспансеризации)
(согласно международным стандартам)*

Критерии ВОЗ (2013г.) согласно Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья (МКФ: b510-b539) предполагают использование:

- Универсальной шкалы для количественной оценки нарушений организма:
 - 0 степень** (нет нарушений: 0—4%),
 - 1 степень** (легкие нарушения: 5—24%),
 - 2 степень** (умеренные нарушения: 25—49%),
 - 3 степень** (тяжелые нарушения: 50—95%),
 - 4 степень** (абсолютные нарушения: 96—100%).
- Программы для работы с реабилитационным диагнозом «ICF-reader»;
- Опросника ВОЗ «ICF Checklist»;
- Шкалы оценки инвалидности ВОЗ 2.0

[<http://who-fic.ru/icf/>]

[<https://www.icf-core-sets.org/en/page1.php>]

[<https://www.elibrary.ru/item.asp?id=26232214>]

[<https://www.lspbgmu.ru>]

[<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20925452/>]

[<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24856787/>]

[<https://www.who.int/classifications/icf/icfchecklist.pdf>]

[https://www.who.int/classifications/icf/WHODAS2.0_36itemsSELF.pdf]

Этапы и объемы реабилитации (диспансеризации)

Первый этап – амбулаторное обследование, лечение и диспансерное наблюдение, проводится в медицинских учреждениях по месту жительства (СП, ЦРП, ГЦ, гепатологические кабинеты при КП республиканских центров). Проводится каждые 3-6 месяцев.

Тактика ведения пациента:

- Развернутый ОАК с тромбоцитами, ОАМ, копрология
- АЛТ, АСТ, общий и прямой билирубин;
- УЗИ печени, селезенки и ЖВП;
- Маркерный профиль вируса (при отсутствии возможностей процедура должна проводиться на следующем уровне);

По показаниям:

- Санация хронических очагов инфекции;
- Проведение дегельминтизации;
- Коррекция витаминно-минерального состава
- Лечение фоновых (сопутствующих) заболеваний.

* В приоритетном порядке больных детей с ХВГ с клиническим обострением направить на дополнительное обследование и лечение в специализированные отделения.

Второй этап – проведение индивидуального комплекса лечебных мероприятий в условиях стационара (ОИБ, ГЦ, республиканские учреждения).

Контрольно-диагностическое обследование включает:

- Развернутый ОАК с тромбоцитами, ОАМ, Копрология;
- Функциональные пробы печени (АлАТ, АсАТ, общий белок, белковые фракции, мочевины, креатинин, ЩФ, ГГТП, ПТИ, ферритин, холестерин, церулоплазмин*, гормоны щитовидной железы*, диастаза*);
- УЗИ печени, селезенки и ЖВП, эластометрия печени (фиброскан).
- Маркерный профиль вируса для выявления репликативной или интегративной (не активной) стадий вирусной активности (ИХЛА, ПЦР);

По показаниям:

- ИФН-статус, генотипы вируса
- Биопсия печени
- Аутоиммунные маркеры
- Липидный спектр

Тактика мониторинга больных детей с ХВГ, получивших и находящихся на ПВТ проводится в соответствии с рекомендациями Приказа МЗ РУз №542 от 27.08.2018г. [<https://riv.uz/deyatelnost/dokumenty/387.htm>].

Кратность наблюдения за детьми, больными ХВГ с учетом активности патологического процесса [1,2]:

При минимальной активности – обследование каждые 3 месяца в течении первого года наблюдения, затем 1-3 раза/год (по показаниям).

При умеренной активности – каждые 3 недели после выписки из стационара до стабилизации процесса, затем 1 раз/3 месяца.

При выраженной активности – каждые 2 недели после выписки из стационара до стабилизации процесса, затем 1 раз/2 месяца.

Третий этап – долечивание в специализированных детских учреждениях, санаторно-курортное лечение.

- *Рациональный двигательный режим* - пациентам с ХВГ запрещаются большие физические нагрузки, бег, прыжки, поднятие тяжестей и занятия спортом, стрессогенные увлечения;

- *Диета* - стол №5 с полноценным и сбалансированным рационом питания;

- *Прием минеральных вод* - проводится в щадящем режиме. Рекомендуются воды малой минерализации с наличием ионов гидрокарбоната, хлора, натрия и кальция (Боржомы, Поляна Квасова, Эссенуки, Нафтуся, Нарзан). Воды пьют теплыми (40°);

- *Климатолечение* - пребывание на свежем воздухе от 2-7 часов/сутки, послеобеденный сон, солнечные ванны при комнатной температуре 20-22°С при обнажении больного до пояса.

- *Лечебная физкультура и лечебный массаж.*

- *Медикаментозное лечение* - витаминные комплексы, гепатопротекторы – средства, положительно влияющие на функцию печени, фитотерапия и др.;

- *Физиотерапия* – электрофорез с магнием и кальцием, магнитотерапия, общие ванны, сульфидные, грязевые или парафино-озокеритовые аппликации на область печени, бальнеолечение. Все физиотерапевтические процедуры должны проводиться по щадящим методикам в стадию клинико-биохимической и вирусологической ремиссии заболевания [3].

Диагностические мероприятия с указанием уровня медицинской диспансеризации

1. Основные диагностические мероприятия с указанием уровня доказательности:

- общий анализ крови
- биохимические анализы крови (АлАТ, АсАТ, общий билирубин, прямой билирубин)

5C	Рекомендуется всем пациентам с хроническими вирусными гепатитами общий (клинический) анализ крови развернутый (с исследованием лейкоцитарной формулы и тромбоцитов) для оценки тяжести заболевания и предупреждения осложнений.
-----------	---

- молекулярно-генетический метод исследования (ПЦР)
- серологические методы исследования (HBsAg, HBsAb, HBeAg, HBeAb, HBcAb)

5C	Стойкая сероконверсия антигенных профилей, т.е. полное исчезновение из крови HBsAg и появление HBsAb (сывороточные тесты и ПЦР) в течении двух лет с обязательным морфологическим контролем.
-----------	--

- УЗИ органов брюшной полости
- Эластометрия печени

5C	Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное) для оценки стадии заболевания.
2A	Рекомендуется пациентам с хроническими вирусными гепатитами эластометрия печени для оценки стадии заболевания.

2. Дополнительные диагностические мероприятия с указанием уровня доказательности:

- общий анализ мочи

5C	Рекомендуется всем пациентам с хронической вирусной инфекцией общий (клинический) анализ мочи для исключения внепеченочных проявлений заболевания (вовлечения почек).
-----------	---

- эзофагогастродуоденоскопия
- компьютерная томография
- МР-холангиография
- транзиентная эластография

- пункционная биопсия печени

5C	Пациентам с хроническими вирусными гепатитами и циррозом печени проводится эзофагогастродуоденоскопия для оценки варикозного расширения вен пищевода.
5C	Рекомендуется пациентам с заболеваниями печени при подозрении на очаговое образование печени Компьютерная томография или Магнитно-резонансная томография органов брюшной полости для уточнения характера изменений.
1A	Согласно последним практическим рекомендациям Европейской ассоциации по изучению заболеваний печени, транзитная эластометрия может считаться стандартом неинвазивного теста для измерения эластичности печени (уровень доказательности — A1), имеет высокую достоверность при вирусных гепатитах (A1), чуть менее достоверна при НАЖБП и других хронических заболеваниях печени (A1), обладает большей чувствительностью при обнаружении цирроза, чем при обнаружении «продвинутых» стадий фиброза (A1).
1A	Основным методом диагностики хронических заболеваний печени остается биопсия печени, она служит золотым стандартом.

[<https://cyberleninka.ru/article/n/modifitsirovannaya-shkala-renkina-universalnyy-instrument-otsenki-nezavisimosti-i-invalidizatsii-patsientov-v-meditsinskoy/viewer>]

[https://iris.who.int/handle/9241545445_rus].

Организационные аспекты протокола

Информация об отсутствии конфликта интересов: конфликта интересов нет.

Данные экспертов (специалистов республики и зарубежных стран):

Туйчиев Лазиз Нодирович - заместитель директора НИИ Вирусологии, д.м.н., профессор;

Худайкулова Гульнара Каримовна - заведующая кафедрой общественного здоровья и менеджмента ТМА, д.м.н., профессор.

Указание пересмотра протокола: По истечении 3-5 лет.

Список использованной литературы

1. Иноятова Ф.И. Хронические вирусные гепатиты у детей. // Ташкент: Изд. «Шарк», 1997.- 280с.
2. Иноятова Ф.И., Абдумаджидова Ш.У. Хронический вирусный гепатит дельта у детей. // Ташкент: Изд. «Шарк», 2006.- 304с.
3. Иноятова Ф.И. Хронический вирусный гепатит С у детей. // Ташкент: Изд. «Шарк», 2009.- 415с.